FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert Jean DRUDIN

Né à Paris le 23 janvier 1894

ÉTUDE SUR LE TRAITEMENT DE LA BLENNORRAGIE PAR INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE GONACRINE

Président : M. JEANSELME, *professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1926

LE DOYEN. . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE. BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
ALGLAVE . . Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN. . Pathologie médicale.
BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN. . Pathologie médicale.
BINET . . . . Physiologie.
BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
CHAMPY. . . Histologie.
CHIRAY . . . Pathologie médicale.
CLERC. . . . Pathologie médicale.
DEBRÉ . . . . Hygiène.
I. de JONG . . Anatomie pathologique.
DUVOIR . . . Médecine légale.
ÉCALLE . . . Obstétrique.
FIESSINGER . Pathologie médicale.
FOIX. . . . . Pathologie médicale.
GARNIER . . Pathologie expériment[le]
HARVIER. . . Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER Urologie.
HOVELACQUE . Anatomie.

MM.

JOYEUX . . . Parasitologie.
LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. . Obstétrique.
LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
LHERMITTE . Pathologie mentale.
LIAN. . . . . Pathologie médicale.
MATHIEU. . . Pathologie chirurgicale.
METZGER . . Obstétrique.
MOCQUOT . . Pathologie chirurgicale.
MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . . Pathologie chirurgicale
MULON. . . . Histologie.
PHILIBERT. . Bactériologie.
RIBIERRE. . . Pathologie médicale.
RICHET Fils. . Physiologie.
TANON. . . . Pathologie médicale.
VAUDESCAL. Obstétrique
VERNE. . . . Histologie.
VILLARET . . Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GOUGEROT . Pathologie médicale.
GUÉNIOT. . . Obstétrique.

MM.

RETTERER. . Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.	
AUVRAY. . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.
LEREBOULLET.	Clinique médicale infantile.

MM.	
LÉRI	Clinique médicale.
LŒPER . . .	Clinique médicale.
PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLAY BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A Monsieur le Professeur JEANSELME

Professeur de Clinique médicale à l'Hôpital Saint-Louis
Membre de l'Académie de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Professeur RENON (*in memoriam*)

Monsieur le Professeur JEANSELME

Monsieur le Docteur PARMENTIER

Monsieur le Docteur BOUFFE-DE-SAINT-BLAISE

A Monsieur le Docteur BURNIER

Ex-Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

A Monsieur le Docteur JAUSSION

Professeur agrégé au Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a apporté une aide dans ce travail, j'exprime ma profonde reconnaissance.

ÉTUDE SUR LE TRAITEMENT

DE

LA BLENNORRAGIE

PAR INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE GONACRINE

CHAPITRE PREMIER

I. **Blennorragie aiguë chez l'homme.** — La blennorragie est une maladie contagieuse ; l'étude de son étiologie comporte, d'une part, celle du gonocoque, d'autre part, celle des circonstances, qui président à la contamination.

Etiologie. — L'agent en est le gonocoque de Neisser, *microbe en grain de café* se colorant par le violet de gentiane, et le bleu de méthylène. On le trouve dans le pus urétral. Il est primitivement intra ou extracellulaire. Les éléments en sont groupés par 4 ou un multiple de 4. Le gonocoque ne prend pas le Gram. C'est là son caractère essentiel.

Culture. — Le gonocoque est un microbe aérobie, ne se développant bien qu'à une température de 35 degrés à 37 degrés. Il pousse bien sur le *sérum sanguin*, le liquide d'ascite ou d'hydrocèle, et un certain nombre de milieux solides, dont la gélose additionnée d'amidon ou de liquide d'ascite.

Dans le pus urétral on trouve une flore associée : staphylocoques, diplocoques, pseudo-diphtériques, microccocus catarrhalis. On trouve aussi des leucocytes polynucléaires contenant dans leur protoplasme des gonocoques, des leucocytes mononucléaires, des cellules épithéliales.

Biologie. — La toxine du gonocoque a été étudiée par de Christmas : elle adhère intimement au corps même du microbe, d'où

elle ne diffuse que très lentement. Chez le cobaye, l'inoculation sous-cutanée ou intra-péritonéale de 2 centimètres cubes de toxine peut déterminer la mort ; l'injection dans le cerveau du cobaye de 1/500 de centimètre cube est également mortelle. Chez l'homme, le séjour dans l'urètre pendant trois minutes de 2 centimètres cubes d'une solution au dixième provoque une urétrite aiguë.

Mode de contage. — La contagion se fait, soit *directement* : rapports sexuels normaux ou anormaux, soit *indirectement* : linge, éponge, sonde. On ne doit pas oublier qu'une blennorragie aiguë peut provenir d'un contact avec un sujet atteint d'une blennorragie chronique latente, qui demeure inaperçue. C'est ainsi que la métrite chronique et l'urétrite chronique sont des sources fréquentes de contage.

La multiplicité des coïts, certaines malformations des organes génitaux (phimosis-hypospadias, béance du méat) ; l'absence de soins hygiéniques en particulier après les rapports sexuels, sont autant de facteurs qui augmentent les occasions du contage ou qui favorisent la pullulation du gonocoque.

Symptôme. — On peut décrire à la blennorragie aiguë plusieurs périodes : incubation, début, état, déclin. *Période d'incubation* : Deux à cinq jours, quelquefois davantage. *Période de début* : se traduit par une sensation de cuisson de l'urètre, et un écoulement muqueux du méat. *Période d'état* : Elle se caractérise par un écoulement purulent et des douleurs plus ou moins vives. L'écoulement est jaunâtre ou jaune-verdâtre. Il forme sur le linge des taches verdâtres dont la couleur est plus marquée au centre qu'à la périphérie. Quelquefois, il est sanguinolent. Si l'on fait uriner le malade dans un verre, on constate que l'urine est trouble par suite de son mélange avec le pus : elle contient souvent des flocons purulents, qui ne s'y dissocient pas.

Lorsque l'urètre antérieur seul est atteint, l'urine excrétée en premier lieu est seule trouble, alors que la partie terminale est rendue claire. Si donc on fait uriner un malade dans deux verres, on pourra reconnaître, selon que le second verre renferme ou non de l'urine trouble, si la blennorragie a atteint la partie postérieure de l'urètre. C'est « l'épreuve dite des deux verres ». *Les douleurs* font rarement défaut. Sur le trajet de l'urètre le malade éprouve une sensation de pesanteur pénible avec de la cuisson et des élancements intermittents.

Mais c'est surtout à l'occasion de la miction ou de l'érection que la douleur est marquée. Dès que l'urine pénètre dans l'urètre, il se produit une sensation de déchirement extrêmement aigu, qui cesse peu après la miction. Lorsque l'urètre postérieur est enflammé, les douleurs peuvent irradier à la région périnéale, rectale, scrotale. Les érections nocturnes, favorisées par l'inflammation locale, sont également très pénibles, et empêchent parfois le sommeil ; elles peuvent être suivies d'une éjaculation très lente et très douloureuse.

L'examen de la verge permet de constater la rougeur et le gonflement du méat, la tuméfaction du prépuce. Chez les sujets dont le prépuce est étroit, il peut se produire un phimosis passager ou un paraphimosis. L'œdème peut gagner le fourreau et même le scrotum. La balanite, la lymphangite et l'adénite, la phlébite dorsale de la verge sont des complications évitables par un traitement bien suivi. La palpation de l'urètre est douloureuse ; elle permet de reconnaître une tuméfaction du canal et quelquefois des nodosités, qui sont dues à des glandes enflammées. Le toucher rectal révèle parfois une tuméfaction douloureuse de la prostate. *L'état général* est peu ou pas atteint. Cependant on peut constater une fièvre à 38 degrés, des malaises de l'asthénie.

Cette période d'état dure en moyenne deux à trois semaines.

Période de déclin. — L'écoulement est ensuite moins abondant et moins purulent, il devient jaune, puis blanchâtre et enfin muqueux; de plus, il est filant, caractère qu'il ne présentait pas auparavant.

Pour obtenir une goutte, il devient bientôt nécessaire de recommander au malade de ne pas uriner pendant deux heures ; on exprimera alors le contenu de son urètre par une pression pratiquée depuis la racine de la verge jusqu'au méat. Plus tard, même en opérant de la sorte, il est impossible d'avoir une goutte, si ce n'est le matin au réveil. L'urine s'éclaircit : elle ne contient plus que les filaments de moins en moins volumineux et abondants.

L'examen microscopique de la goutte et des filaments montre des leucocytes éosinophiles, des mononucléaires : les polynucléaires se raréfient; des cellules épithéliales réapparaissent. Les gonocoques diminuent de nombre, et ont parfois disparu. Cette période de déclin dure de deux à trois semaines. *Guérison.* — Peu à peu les symptômes douloureux disparaissent complètement, et le malade se croit guéri. On ne pourra le certifier que lorsque le méat aura repris son

aspect normal, lorsque la miction, l'érection, l'éjaculation se feront normalement et sans douleur, lorsque le matin avant d'uriner le malade ne présentera plus de goutte urétrale ; lorsque l'urine ne présentera plus d'éléments anormaux (flocons, filaments contenant des leucocytes et des gonocoques), lorsque l'ingestion de bière ne fera pas réapparaître l'écoulement. Le diagnostic bactériologique de guérison repose sur plusieurs spermocultures négatives : le diagnostic scrologique sur la négativité persistante de la gono-réaction.

. *Complications locales.* — L'infection gonococcique peut se propager de l'urètre aux portions voisines de l'appareil génito-urinaire. Ces complications locales, qu'il faut distinguer des complications générales, modifient parfois le tableau clinique et la gravité de l'affection. Nous verrons successivement celles de l'appareil génital et celles des organes urinaires. *L'adénite* des régions inguinales est de constatation banale, elle est peu douloureuse et n'aboutit qu'exceptionnellement à la suppuration. *La lymphangite* est rare, les vaisseaux blancs tuméfiés forment des canaux moniliformes perceptibles dans le tissu cellulaire sous-cutané du prépuce et du fourreau. Sur leur trajet peuvent se développer des abcès échelonnés, communiquant entre eux, contenant du gonocoque. *La balanite* est une complication fréquente, peu grave, due à l'infection de la muqueuse *balano-préputiale*. Le gland est légèrement tuméfié, très congestionné, surtout au pourtour du méat et dans la rainure balano-préputiale. Il laisse écouler un liquide purulent, abondant. Souvent le prépuce est œdématié ; quand son infiltration est marquée, elle provoque soit du phimosis, soit du paraphimosis. *Les folliculistes*, ou inflammation des petites glandes de la fosse naviculaire ou du bulbe, déterminent des abcès, qui s'ouvrent dans l'urètre et sont difficiles à tarir. *La péri-urétrite* est surtout dangereuse par l'envahissement du corps spongieux et même des corps caverneux ; on observe alors une tuméfaction douloureuse de ces organes, depuis le prépuce jusqu'au périnée. Les glandes de Littre et de Cowper sont souvent atteintes en même temps.

La prostatite est une complication plus fréquente. On la reconnaît grâce au toucher rectal, qui est douloureux et fait sourdre au méat un liquide visqueux et blanchâtre ; contenant des gonocoques. Dans ses formes plus intenses, elle se manifeste par des troubles généraux et locaux.

Elle s'annonce par une poussée de fièvre et l'altération de l'état

général. Le malade éprouve dans la région périnéale des douleurs violentes, qui s'exaspèrent lors de la miction et de la défécation, et l'obligent à demeurer au lit. Dans ces cas, le toucher rectal très pénible, doit être pratiqué avec une grande douceur : on note la tuméfaction glandulaire, tantôt prédominante sur un lobe, tantôt diffuse. Si cette prostatite n'aboutit pas à la formation d'un abcès, les symptômes s'amendent au bout de huit à dix jours. Sinon, on constate par le toucher que l'organe augmente peu à peu de volume, et, jusqu'à ce que la collection purulente soit évacuée dans l'urètre ou dans le rectum la douleur persiste dans toute son acuité. L'ouverture spontanée peut amener la guérison ; elle peut être suivie d'infiltration d'urine, de suppurations périnéales, parfois fort graves.

La cystite est une des complications les plus fréquentes de la blennorragie : elle survient spontanément ou à la suite d'un traitement mal suivi ou mal conduit (en particulier, injections trop massives). Elle se manifeste par de la pollakiurie avec ténesme vésical, douleurs diffuses dans le petit bassin avec paroxysmes violents après chaque miction. L'urine est trouble, chargée d'un pus visqueux, parfois teintée par le sang. Il peut exister de la fièvre et des troubles généraux. L'évolution varie selon les cas ; tous les symptômes peuvent s'amender en quinze jours : l'affection peut aussi durer des semaines.

La pyélite est une complication plus rare, qui paraît due le plus souvent à l'infection ascendante du bassinet. Dans ce cas la fièvre présente de grandes oscillations, le malade ressent des douleurs lombaires souvent unilatérales ; la région rénale est sensible à la pression, l'urine est trouble et ne s'éclaircit pas après sédimentation ; l'albuminurie s'accompagne de cylindrurie. La pyélo-néphrite peut lui succéder.

Les voies génitales peuvent aussi être atteintes au cours de la blennorragie. Presque toujours le veru-montanum est intéressé. L'inflammation peut se propager au canal déférent, soit dans sa partie terminale, soit dans toute sa longueur. Dans ce dernier cas, les divers éléments qui constituent le cordon spermatique sont intéressés : il y a *funiculite*. Celle-ci se manifeste par la tuméfaction du canal déférent, qui peut atteindre un volume considérable et par des douleurs.

Les vésicules séminales peuvent également être infectées ; *la spermatocystite* se traduit par des douleurs sourdes, surtout au moment de la défécation, des pollutions fréquentes, douloureuses et

sanglantes : au toucher rectal, les réservoirs séminaux sont distendus et douloureux.

L'épididymite est la complication génitale la plus fréquente de la blennorragie. Elle peut apparaître à toute période de la blennorragie ; mais le plus souvent, elle survient de la troisième à la quatrième semaine, soit spontanément, soit à la suite d'une infraction aux prescriptions médicales (fatigue, coït, etc...) ou d'un traitement intempestif (cathétérisme). Elle s'annonce par des symptômes locaux et généraux. Parfois précédée d'une diminution de l'écoulement urétral, elle débute assez rapidement par des douleurs testiculaires très vives et une tuméfaction localisée ou prédominante à l'épididyme. Celui-ci peut former une masse volumineuse, projetée en arrière et en dehors du testicule. A son début, l'épididymite s'accompagne d'une poussée fébrile montant jusqu'à 40 degrés et durant un ou deux jours ; il existe en même temps du malaise, des vomissements, de la céphalée. Les phénomènes arrivent en trois ou cinq jours à leur acmé, demeurent stationnaires pendant une semaine, puis entrent d'une façon lente en résolution. L'épididyme reste longtemps induré, de sorte qu'il est possible de reconnaître l'affection plusieurs mois et même plusieurs années après qu'elle ne se manifeste plus par aucun symptôme. L'épididymite peut être double : le plus souvent alors, les deux testicules sont atteints successivement (épididymite à bascule). Le danger consiste dans la stérilité consécutive.

Blennorragie chronique. — La blennorragie présente une grande tendance à passer à la chronicité. Les traitements insuffisants ou exagérés, les infractions aux prescriptions hygiéniques, la répétition des atteintes, la propagation aux glandes péri-urétrales, les malformations génitales, le mauvais état général, sont autant de causes prédisposantes à cette chronicité.

Symptômes. — Les symptômes par lesquels peut se révéler la blennorragie chronique sont : la persistance d'un léger écoulement et des douleurs.

Ces douleurs sont généralement peu marquées ; elles peuvent faire défaut, elles peuvent n'apparaître qu'à l'occasion des mictions et des érections. Elles ne sont réellement vives que s'il y a urétrite postérieure avec prostatite ou cystite. L'écoulement se réduit en général à un léger suintement de liquide blanchâtre, filant, qui humecte à plusieurs reprises dans la même journée les lèvres du méat; le plus sou-

vent c'est le matin au réveil que le malade constate l'agglutination de celles-ci, et s'il presse l'urètre d'arrière en avant, il fait sourdre une goutte de pus « goutte militaire ». Le méat demeure rouge et tuméfié. Quand on veut chez un sujet rechercher les signes d'une blennorragie chronique, il faut l'examiner le matin avant qu'il ait uriné. On comprime l'urètre d'arrière en avant, de façon à exprimer le pus, et dont une goutte apparaît au méat dans les cas positifs. Au microscope, cette goutte apparaît constituée par des cellules épithéliales, des leucocytes, polynucléaires et mononucléaires, et des gonocoques en nombre variable, souvent peu nombreux. L'écoulement et les douleurs peuvent à l'occasion d'infractions aux prescriptions (coït, fatigue, écart de régime), présenter des exacerbations : ces poussées aiguës peuvent déterminer des complications analogues à celles de la blennorragie aiguë.

L'urine contient des *filaments blanchâtres*, formés de mucus englobant des cellules épithéliales, des globules blancs et des gonocoques ; ceux-ci sont parfois rares, et il peut être nécessaire de répéter les examens directs, de recourir aux cultures pour les mettre en évidence. L'étude de ces filaments est des plus importantes. Pour savoir s'ils proviennent de l'urètre antérieur ou de l'urètre postérieur, on fera uriner le malade dans deux verres. Si les deux portions de l'urètre sont atteintes, les filaments se trouveront dans les deux verres.

L'exploration de l'urètre donne d'utiles renseignements. La palpation de la verge révèle quelquefois une infiltration diffuse ou le plus souvent nodulaire des parois du canal.

Si l'on introduit dans l'urètre un explorateur à boule (n° 20-25) on pourra constater les irrégularités de son calibre et ses points douloureux : en explorant successivement l'urètre antérieur, puis l'urètre postérieur, on reconnaît les points encore enflammés et on peut retirer une goutte de pus dont on fera l'examen au microscope. La méthode de choix consiste dans l'emploi de l'urétroscope : cet appareil permet une exploration directe et méthodique du canal. Il montre les lésions qui entretiennent la chronicité de la blennorragie ; et il permet de les traiter sous le contrôle direct de la vue. Dans les cas rebelles, il est indispensable. Enfin, il faudra pratiquer le toucher rectal pour rechercher la prostatite, fréquente dans les écoulements chroniques.

Evolution. — La blennorragie abandonnée à elle-même, peut durer

indéfiniment. Elle n'est pas seulement dangereuse parce qu'elle est une source de contage, mais encore parce qu'elle détermine à la longue, les rétrécissements de l'urètre. Chez certains sujets neurasthéniques, elle devient une préoccupation constante et amène un état de dépression nerveuse, accompagné de troubles sexuels, le plus souvent d'impuissance génitale.

II. **Blennorragie chez la femme.** — La blennorragie chez la femme, comme chez l'homme, peut être aiguë ou chronique. Mais la blennorragie aiguë est plus rare et s'observe surtout chez les femmes jeunes. La maladie est souvent chronique d'emblée : cela s'observe surtout chez les femmes mariées, contaminées par leur mari atteint de goutte militaire. Elle est due au gonocoque seul ou associé à d'autres microbes. La blennorragie se localise primitivement à la vulve, au vagin, et à l'urètre : elle envahit bientôt l'utérus.

Blennorragie aiguë. — L'incubation a une durée mal précisée : deux à cinq jours en moyenne.

La vulvite s'annonce par de la chaleur, du prurit, de la rougeur, de la tuméfaction et des douleurs. Plus tard apparaît une suppuration jaune-verdâtre, fétide, irritante, s'accompagnant d'ulcérations, de végétations ou d'intertrigo. Elle se complique souvent de bartholinite, qui se termine par suppuration, ouverture de la collection et fréquemment fistulisation.

La vaginite débute insidieusement par un écoulement, par une sensation de chaleur et de pesanteur dans le conduit génital avec hyperesthésie au toucher.

La métrite est la localisation la plus fréquente de la blennorragie chez la femme. Nous n'insisterons pas sur ses symptômes : rappelons qu'ils consistent en pesanteur douloureuse du petit bassin, écoulement abondant et déformation du col utérin. Elle se complique fréquemment de salpingite, d'ovarite, de péritonite localisée ou généralisée.

L'urétrite accompagne souvent la métrite. Elle se révèle par du prurit et des douleurs surtout marquées à la fin de la miction. Le méat est rouge, éversé : en comprimant le canal de l'urètre d'arrière en avant, à l'aide d'un doigt introduit dans le vagin, on fait sourdre une goutte de pus riche en gonocoques. La propagation à la vessie est relativement rare. Ces manifestations aiguës peuvent s'accompagner de fièvre et de troubles marqués de l'état général.

Blennorragie chronique. — La vulvite, la vaginite, surtout la métrite et l'urétrite peuvent être chroniques d'emblée, ou bien avoir été précédées d'une phase aiguë, dont la durée varie entre deux et trois semaines. C'est sur la persistance des symptômes douloureux atténués, sur la constatation d'un écoulement vaginal ou de la goutte urétrale, qu'on basera le diagnostic, qui sera confirmé par l'examen microscopique. La blennorragie chronique est souvent latente chez la femme. C'est elle qui est la principale source de contamination, car, dans la blennorragie aiguë, les rapports sexuels sont impossibles, en raison des douleurs qu'ils provoquent et de la contracture réflexe du constricteur vaginal. Elle se révèle souvent par une complication sévère telle que la salpingite. La maladie peut entraîner à la longue des altérations de l'état général : anémie, troubles nerveux, troubles digestifs, qui ne disparaîtront que lorsqu'elle même sera guérie.

Après l'infection locale décrite, la blennorragie peut devenir une maladie générale, assez souvent.

Septicémie gonococcique. — La septicémie gonococcique proprement dite, c'est-à-dire, l'infection généralisée sans détermination locale, évoluant comme une maladie infectieuse banale, est exceptionnelle. Mais la septicémie gonococcique secondaire à une urétrite aiguë, existe plus fréquemment.

Le rhumatisme blennorragique dû à des métastases dont les principales variétés sont : l'arthrite mono-articulaire, oligo-articulaire, poly-articulaire, l'arthrite aiguë, l'arthrite sub-aiguë, l'arthrite suppurée, l'arthrite déformante.

Lésions de l'appareil circulatoire. — 1° *Endocardites* : Les endocardites infectieuses d'origine gonococcique, dont l'existence a été prouvée par la constatation du microbe à la fois dans la lésion valvulaire et dans le sang circulant, ne sont pas rares : on en connaît à l'heure actuelle un nombre assez important d'observations. Dans certaines d'entre elles, on a trouvé, à côté du gonocoque, des microbes d'infection secondaire (streptocoques, staphylocoques, pneumocoques, colibacilles). Anatomiquement aussi bien que cliniquement, les endocardites gonococciques revêtent le type clinique de l'endocardite végétante, ulcéreuse, maligne, ou celui de l'endocardite plastique, bénigne. Ordinairement, c'est le cœur gauche qui est intéressé : on trouve une lésion mitrale, ou plus souvent aortique. Dans les cas graves l'endocardite peut atteindre à la fois le cœur droit et le cœur

gauche. L'endocardite gonococcique comporte un pronostic particulièrement grave. Elle se termine souvent par la mort.

2° *Myocardite* : Il s'agit soit de dégénérescence des fibres cardiaques soit de lésions inflammatoires contenant le gonocoque : c'est une complication rare.

3° *Péricardite* : Elle accompagne le plus souvent l'endocardite ou la myocardite. L'épanchement est de règle : il est séreux, séro-purulent ou hémorragique. Il contient le gonocoque.

4° *Artérite-phlébite* : L'artérite est une rareté, *la phlébite* est moins rare. Il s'agit non seulement de phlébite des veines génitales, mais encore de la phlegmatia des membres inférieurs. Celle-ci est ordinairement bénigne.

5° *Adénites* : Il s'agit ordinairement de l'inflammation de ganglions tributaires des organes génitaux.

III. **Lésions de l'appareil respiratoire.** — On a rapporté quelques cas de pneumonie et de broncho-pneumonie à gonocoques : l'évolution clinique ne diffère pas de celles des affections pulmonaires banales.

La pleurésie est moins rare. Son origine gonococcique est prouvée par la présence du microbe dans le sang. Elle est habituellement bénigne.

IV. **Néphrite.** — L'albuminurie d'origine rénale et fréquente dans les phrases aiguës de la blennorragie. En dehors de toute infection ascendante, elle paraît due, soit au gonocoque lui-même, soit à sa toxine, parvenus au rein par la voie sanguine. Très souvent, il s'agit d'albumine transitoire et légère.

On l'observe surtout au cours d'une complication locale ou métastatique, ou bien quand l'état général est gravement atteint. Quelquefois, la lésion rénale est plus évidente : c'est une néphrite subaiguë, ou aiguë avec albuminurie, 2 à 3 grammes par jour, œdème, anasarque, etc... Ces cas sont souvent curables.

V. **Lésions du système nerveux.** — Les manifestations nerveuses de la blennorragie ne sont pas rares. Elles peuvent atteindre toutes les parties du système nerveux et relèvent du gonocoque lui-même, de microbes d'infection secondaire, peut-être aussi de la toxine gonococcique, comme le laissent supposer les expériences de Moltcha-

noff et Osokin: ces auteurs injectant à des animaux des cultures ou de la toxine gonococciques, ont pu reproduire des altérations des cellules de la moelle, du cerveau et des méninges. Comme toute maladie infectieuse, la blennorragie peut s'accompagner de troubles mentaux consistant en délire passager ou permanent ou en manie aiguë (folie blennorragique).

Le gonocoque peut déterminer une *méningite cérébro-spinale* dont les symptômes ne diffèrent pas de la méningite épidémique. Ces faits sont à rapprocher de l'étroite parenté, qui unit le gonocoque au méningocoque, au point de vue morphologique et biologique.

La méningo-myélite blennorragique n'est pas une complication exceptionnelle.

Elle affecte le type de la myélite transverse et s'accompagne de douleurs rachidiennes, de troubles sphinctériens, d'atrophie musculaire avec paralysie plus ou moins étendue des membres inférieurs, de troubles de la sensibilité, du signe de Babinski, de troubles trophiques. On peut distinguer une forme bénigne curable, et une forme grave rapidement mortelle.

Le neurone périphérique peut être intéressé de plusieurs façons. Tantôt il est atteint dans sa totalité, et l'on observe à la fois des altérations des cellules des cornes antérieures et des nerfs. Tantôt il s'agit d'*une radiculite*, le plus souvent consécutive à une réaction méningée locale. Tantôt ce sont des *polynévrites*. Tantôt enfin, l'affection est plus localisée et se traduit par une *névrite* et par une *névralgie rebelle*.

VI. **Complications cutanées.** — Le gonocoque en circulant dans le sang peut déterminer des *abcès sous-cutanés* où on le trouve le plus souvent à l'état de pureté. Ces abcès se développent généralement au voisinage des articulations. Au cours de la blennorragie peuvent survenir tous les types *d'érythèmes infectieux*: érythème polymorphe, érythème scarlatiniforme, papules avec ou sans vésicules, etc. Citons encore le *purpura* qui s'observe surtout dans les formes graves, et *les hyperkératoses des extrémités* : celles-ci sont symétri, ques et s'accompagnent de troubles de la réflectivité, de la sensibilité et de la chute des ongles ; elles peuvent former de véritables cornes sur les orteils. Elles constituent une réaction cutanée vis-à-vis du gonocoque qu'on trouve dans les téguments.

Les hyperkératoses sont des complications fort rares.

VII. **Autres complications.** — On a encore signalé une parotidite suppurée (Colombini) et des complications oculaires d'ordre métastatique (conjonctivite bilatérale, iritis, rétinite, panophtalmie).

Conclusion. — La blennorragie ainsi que le prouvent les faits précédents, peut donc être une affection générale d'emblée, sans point de départ local, cas très rare, ou ce qui est plus fréquent, à foyer primitif uréthral. Ensuite et secondairement l'affection devient générale.

CHAPITRE II

La blennorragie affection générale. — La blennorragie affection générale est actuellement démontrée par la réaction de fixation du complément. M. Gauran : Thèse « sur la réaction de fixation du complément dans les affections à gonocoques » a décrit que la réaction était positive :

a) Dans la blennorragie aiguë, sans complications, cinquante fois sur cent. Cette réaction dans ce cas n'est obtenue que trois semaines après le début de l'infection ;

b) Dans les métrites chroniques, métrites chroniques 72 % des cas ;

c) Dans les métrites à gonocoques 92 %. Orchi-épididymites et salpingo-ovarites 77 %. La réaction de fixation a en outre une grande valeur dans le diagnostic de guérison de la blennorragie, à condition que la malade ait présenté une réaction positive auparavant.

M. Rubinstein a fait les mêmes constatations à ce sujet : les chiffres donnés dans les cas de blennorragie aiguë, blennorragie chronique et de septicémie blennorragique sont identiques.

M. Rubinstein attache une grande importance à la gonoréaction, qui permet de rectifier souvent un diagnostic chez la femme, sa valeur chez l'homme est aussi importante où en l'absence de goutte ; en l'absence d'un résultat positif fourni par l'examen direct, une gonoréaction positive précise l'étiologie de la maladie : que la clinique est parfois impuissante à affirmer. MM. Jausion et Diot ont construit la courbe sérologique de la blennorragie et décelé sa modification sous l'influence du traitement général.

En effet, le traitement local ne suffit pas ; employé seul, il est par-

fois plus nuisible qu'utile, les antiseptiques locaux irritent la muqueuse urétrale, et la mettent en état de moindre résistance vis-à-vis de l'infection par les germes associés, saprophytes ordinaires de l'urètre, qu'il s'agisse soit du MnO^4K à faible dose, ou des sels d'argent en solutions étendues, ou du sublimé, ou de l'hypochlorite de soude, ou même du composé, qui va nous occuper dans un instant : la gonacrine.

Conclusion. — Il serait donc préférable de s'adresser à un traitement général.

Des essais ont été faits en ce sens : on s'est adressé à la vaccinothérapie et à la chimiothérapie.

CHAPITRE III

Les traitements biologiques, — Mainini, Schmidt, Mauté ont essayé les premiers de guérir les manifestations de la blennorragie par les vaccins : on a utilisé successivement plusieurs « stock-vaccins » (Vaccin de l'I. P. Lipogon. neo. Dmegon). Les injections sont faites soit sous-cutanées, soit intra-musculaires. Dans les cas d'urétrite aiguë, elles ont donné des résultats, mais se sont montrées insuffisantes, quand elles n'étaient pas combinées à un autre traitement. Dans les urétrites chroniques, elles ont provoqué de réelles améliorations ; de même dans les complications de la blennorragie dans la monoarthrite gonococcique, leur succès a été presque unanimement reconnu ; dans la polyarthrite, les résultats ont été moins favorables, parfois même négatifs.

Dans les septicémies à gonocoques de beaux résultats ont été obtenus par l'auto-vaccinothérapie : cf. Paillard, vaccinothérapie, *Journal médical français*, mars 1925. L'emploi des lipo-vaccins s'est répandu. Certains auteurs considèrent que les auto-vaccins ont une action plus active, supérieure aux stock-vaccins ; mais leur emploi est peu pratique, il nécessite l'isolement du gonocoque venant du malade, et ensuite la préparation du vaccin.

En résumé, la vaccinothérapie est une méthode reposant sur des bases scientifiques ; elle s'appuie sur le principe de l'immunisation active.

On lui a pourtant adressé bien des critiques. Jausion et Esquier ont pu par une série d'essais publiés à la Société d'urologie en janvier 1926, démontrer qu'alors que la vaccinothérapie locale suivant les principes de Besredka était inefficace appliquée dans l'urètre, des vaccins dénués de tout pouvoir spécifique (levure de bière, pyocyanique) amenaient par choc hyperthermique la guérison du blennorragien aigu ou chronique, compliqué ou non.

Il est vrai que Jausion et Diot ont tenté par ailleurs avec quelques succès la cure spécifique de blennorragie par un gonolysovaccin et une gonotoxine. Mais nombre d'auteurs avant ou après ces derniers ont incriminé le rôle purement protéinothérapique et souvent inconstant des injections vaccinales. C'est pourquoi d'ailleurs certains médecins comme Tausard dans le but de provoquer un choc favorable se sont adressés à la *Lacto protéinothérapie*, injections de 5 centimètres cubes de lait stérilisé, 5 à 10 injections, deux fois par semaine par les voies intra-musculaires, ou sous-cutanées. Cette nouvelle méthode dans les cas d'urétrite aiguë ne donna aucun résultat : on obtint une amélioration dans les cas chroniques et complications de la blennorragie (arthrite poly-articulaire, salpingite, etc.).

Ce fut donc un traitement des complications de la blennoragie plutôt qu'une méthode curative. Rien de définitif n'est donc encore acquis concernant la biothérapie de blennorragie.

CHAPITRE IV

La Chimiothérapie. — On s'est adressé à la chimiothérapie. Elle a été d'abord fort modeste se limitant à l'usage de quelques préparations officinales. Pendant tout la durée de l'affection on fait ingérer aux malades des paquets de bicarbonate de soude et de salicylate de soude, à la dose de 5 à 6 grammes par jour. On ajoute aussi des cachets d'urotropine à la dose de 1 gramme par jour ; on admet qu'il est utile d'alterner ces médicaments.

A la période de déclin, il est préférable de faire usage des balsamiques pour sécher définitivement le canal urétral ; prescrits, au début, ils demeurent inefficaces ; les balsamiques produisent des troubles digestifs : gastrite, gastro-entérite, et des érythèmes ; les

plus employés sont *le copahu* à la dose de 5 à 10 grammes ; *le cubèbe* à la dose de 10 à 20 grammes; *l'essence de Santal* mieux toléré par le tube digestif produit des douleurs dorso-lombaires. On le prescrit à la dose de 2 à 6 grammes par jour, en capsules.

Vers l'année 1912, des essais de traitement de la blennorragie et de ses complications par les sels arsénicaux intra-veineux furent tentés par les Dr Duhot de Bruxelles et Lévy-Bing de Paris. Ils ont été repris depuis par les Dr Janet, Durieux, Jorand etc., les sels employés furent le néo-salvarsan et le sulfarsénol. Le sulfarsénol fut administré à la dose de 0 gr. 18 à 0 gr. 24 par piqûre: 3 à 10 piqûres furent suffisantes pour obtenir des résultats. Pour diminuer les risques des injections intra-veineuses on fit des injections intra-musculaires, les résultats furent identiques. Dans le cas de blennorragie aiguë les auteurs reconnurent qu'il fallait associer ce traitement général au traitement local des grands lavages. Dans les complications de la blennoragie : arthrite , epididymite, prostatite chez l'homme : annexite chez la femme, Les résultats étaient une amélioration réelle. Tous ces modes de traitements médicaux, c'est-à-dire généraux, se sont montrés jusque là insuffisants.

Les efforts de la thérapeutique furent orientés vers d'autres corps. on s'est adressé à un corps dont le pouvoir microbicide est intense : il s'agit de la gonacrine.

CHAPITRE V

La gonacrine. — Ce produit est une colorant jaune, très voisin du jaune d'acridine bien connu en chimie industrielle et doué d'un fort pouvoir tinctorial. Ce corps a été employé par les Allemands sous le nom de trypaflavine, par les Anglo-saxons sous le nom d'acriflavine à titre d'antiseptique énergique pour les plaies.

« Son action antiseptique fut jugée considérable par Browning, « Gülbransen, Kennaway, Thomton. Son pouvoir antigonococcique « fut établi par les travaux initiaux de Davis et Harrel en 1918. » Ils constatèrent que l'acriflavine empêchait le développement des cultures de gonocoques *in vitro* ; à la concentration de 1/300.000, alors que le protargol était inefficace à 1 pour 500. Leurs conclusions et leurs

statistiques furent nettement favorables à l'emploi du médicament dans la blennorragie. En 1919 Watson fondait de réels espoirs sur une expérience personnelle de 222 cas traités par injections intra-urétrales dans l'armée britannique. Les conclusions de Gibson, d'Armstrong, d'Harrisson, de J. E. et T.-D. Hall, d'Askraft et Kennel, de Brechfield, de Prévost de Montréal, si elles ne furent pas en tout point comparables, n'en dégagèrent pas moins les qualités évidentes du chlorhydrate de diamino-méthyl acridine, comme antiseptique urinaire.

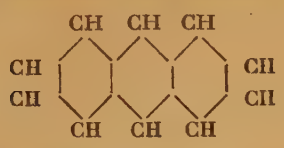
D'ailleurs parrallèlement des essais furent faits pour d'autres germes que le gonocoque. Stowel, chirurgien britannique, employa l'acriflavine en France pendant la grande guerre comme antiseptique du péritoine et des plaies de toute nature. Werner, de l'hôpital Eppendorf à Hambourg, recommanda en dermatologie, l'usage aussi répandu que possible de trypaflavine. Crohn, Rosemberg, Bassler, cités, par Cheinisse, l'employèrent avec succès dans la colite ulcéreuse chronique, et rapportèrent leurs excellents résultats devant le Congrès de l'American Medical Association.

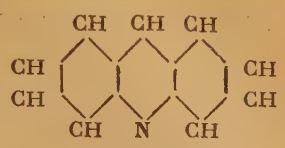
L'usage des injections intra-veineuses de trypaflavine remonte aux travaux de Bohland (1918-1919), qui montra dans deux mémoires successifs que l'intervention était parfaitement indolore et que le médicament n'irritait pas le rein.

C'est ainsi qu'à l'étranger l'amino-méthyl-acridine fut employé par voie endoveineuse contre la grippe, les pyélonéphrites par Bohland ; les septicémies puerpérales par Salwen, Willisch, Crohn, Fervers, Leschke ; les méningites par Spiess, Urbantschitsch, Fleischmann, Adler ; les arthrites par Munk, Meyer ; les endocardites par Leschke, H. Mark et Olesker ; enfin l'encéphalite épidémique par Buss, de Brême. La somme considérable de ces travaux fut une garantie suffisante pour tenter par la diamino-méthyl-acridine la cure intra-veineuse de la blennorragie. Ce mode de traitement avait été à vrai dire essayé en Allemagne : Bruck, Levin et Alshwede qui dès 1921 injectèrent sans grand succès de la trypaflavine et des dérivés (argoflavine, sanoflavine) dans les complications articulaires et épididymaires de la gonococcie. Ces travaux demeurèrent ignorés de Jausion et Diot, qui en 1925 réalisèrent pour la première fois en France, dans le service de dermato-vénéréologie du Val-de-Grâce, des essais systématiques de chimiothérapie antiblennorragique.

La trypaflavine est un dérivé de l'acridine et l'acridine est dérivé de

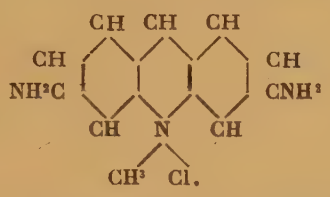
l'anthracène dont un groupement CH est remplacé par un atome d'azote.





Les dérivés de l'acridine sont des colorants de couleur jaune.

La gonacrine ou trypaflavine a pour formule :



Pharmacologie. — La toxicité de la trypaflavine est relativement faible :

Browning et Cohen ont trouvé comme dose encore tolérée 0,6 milligrammes de trypaflavine par 20 grammes de souris et par kilogramme de lapin ; 50 à 70 milligrammes par voie intra-veineuse. Ellinger a obtenu les résultats suivants : des lapins de 1250 à 1500 grammes supportèrent des doses quotidiennes de 50 ou 100 millgrammes par voie buccale pendant cinq semaines et pendant l'expérience on constata même parfois des augmentations de poids. Un lapin de 1080 grammes réagit à une seule dose de 500 milligrammes par voie buccale par l'inappétence. L'autopsie de l'animal sain, exécutée le quatrième jour ne révéla qu'une coloration jaune des intestins. Un gramme par voie buccale tuait un lapin de 1140 grammes en quarante-huit heures sans symptômes caractéristiques. Un peu avant la mort, il y avait un abaissement de la température à 28 degrés ; pas d'albumine dans les urines. A l'autopsie, on ne voyait qu'une forte congestion des organes abdominaux.

La mort était due à une paralysie progressive des centres respiratoires et nerveux des vaisseaux 80 milligrammes par kilogramme par voie intra-veineuse provoquent la mort d'un lapin après une minute avec convulsions et suffocation ; 30 milligrammes par kilogramme déterminent une albuminurie passagère. En répétant ces petites doses, on provoque un fort amaigrissement et la mort. Une injection de 35 milligrammes ralentit la respiration et reste sans action sur la pres-

sion sanguine ; en redonnant cette dose après vingt minutes on obtint le même effet, tandis qu'une administration de 60 milligrammes après trois minutes provoqua l'arrêt de la respiration et un fort abaissement de la pression sanguine. En faisant la respiration artificielle, on parvint à entretenir les battements du cœur.

Les expériences sur le chien donnèrent à peu près les mêmes résultats un chien supportait pendant neuf semaines des pilules de 50 milligrammes de tripaflavine, tandis qu'un autre chien de 17 kilogrammes maigrissait avec une dose quotidienne de 100 milligrammes donnée pendant sept semaines. Les doses administrées à l'homme, sans inconvénient sont de 0 gr. 2 d'une solution de 0,1 à 0, 5 % par voie intra-veineuse. Leschke employa même 0 gr. 4 à 0 gr. 5 en 80 à 100 centimètres cubes et Spiess 40 centimètres cubes d'une solution à 2 %, soit 0, 8 en 24 heures. Le péritoine supporte les solutions à 0, 1 %. Des complications sont à noter, mais jamais mortelles : quelques cas de vomissements, de fièvre, collapsus, céphalée etc... Par voie sous-cutanée, on ne peut appliquer que des solutions faibles (0, 1 % au-dessous) pour éviter des infiltrations et des névroses.

Ritter recommande le mode d'emploi suivant de la trypaflavine : les plaies fraîches doivent être traitées localement et par injections autour du foyer avec une solution à 0, 1 %, les infections légères d'un degré moyen de la même manière, et éventuellement par des injections intra-veineuses avec des solutions à 0,5 % ; les infections graves localement par des solutions du Dakin, par des injections d'une solution à 0, 1 % autour du foyer. En ce qui concerne les muqueuses de la vessie, de la bouche, de l'urètre on y applique des solutions à 0,1-0, 4 %, en lavages, badigeonnages, et instillations. Par voie intra-veineuse on emploie de 40 à 100 centimètres cubes d'une solution à 0, 5 % de trypaflavine. Les dérivés jaunes de l'acridine, les flavines ne troublent pas le sérum, ils arrêtent *in vitro* la coagulation du sang. Les globules rouges sont agglutinés par une dilution de 1 pour 3200 mais en présence du sérum une dilution de 1 pour 1000 n'altère pas les érythrocytes, d'après Keysser.

Peu après l'injection intra-veineuse le nombre des globules rouges diminue d'un demi-million par centimètre cube et ceci peut se produire à plusieurs reprises sans anémie consécutive. Quant à l'action sur les leucocytes, les résultats sont différents. Tandis que Bohland parle d'une augmentation des leucocytes après l'injection intra-vei-

neuse, Stephans constate au cours de nombreuses expériences une diminution du nombre total des leucocytes. Les lymphocytes ne furent pas influencés ; les grands mononucléaires et les formes de transition augmentaient vite et persistaient longtemps. Cette altération de la composition du sang se montra favorable pour l'issue heureuse de la maladie, tandis que dans les cas contraires l'injection de trypalflavine restait sans effet sur la marche de la maladie. Généralement l'action directe sur les leucocytes est paralysante, ce qui a été constaté par la méthode opsonique de Wright. La trypaflavine disparaît vite du sang. Après quinze minutes Neufeld et Schiermann n'y trouvèrent plus que 1/120 de la dose ingérée (recherche pratiquée d'après le degré de fluorescence). Mais l'élimination définitive ne se produit pas si vite. D'après Tabby, Terguson, Hirst, le colorant s'accumulerait dans les muqueuses, d'après Crohn dans la peau. D'après d'autres, comme Guy et Morrisson dans les muscles. On trouve également des flavines dans le foie, les reins et en petites quantités dans le cerveau. Fleischmann constata après injection intra-veineuse une teneur assez remarquable du liquide céphalo-rachidien, ce qui est important dans les méningites, vu que le liquide augmente le pouvoir bactéricide de la trypaflavine.

L'élimination de ces couleurs d'acridine de l'organisme est lente. Browning et Cohen remarquèrent l'élimination d'un tiers dans les deux premiers jours.

Après une seule administration de 400 milligrammes les urines montrent une coloration jaune pendant au moins quatre jours, après plusieurs doses jusqu'à dix-sept jours. Vu l'élimination ralentie de la trypaflavine, il doit se produire une accumulation si les doses sont trop vite répétées. Tobby et ses collaborateurs arrivèrent à prouver sur des lapins que des injections répétées déterminaient l'intolérance. Un autre fait remarquable c'est l'action sensibilisatrice de ces colorations pour la lumière. Stéphans observa chez ses malades beaucoup d'érythèmes dus au soleil. Jausion et Marceron viennent de confirmer ce fait, cette propriété de la gonacrine est à retenir. *Action bactéricide* : *in vitro* il est à noter pour tous les dérivés de l'acridine qu'ils sont plus bactéricides dans les sérums que dans l'eau. C'est là une propriété, qui les sépare de tous les autres désinfectants. Cette constatation fut faite en 1917 par les Anglais Browning, Dakin et Dunham, et confirmée par beaucoup d'autres auteurs. L'action bactéricide de la

trypaflavine est lente et augmente de plus en plus. C'est pour cela qu'il n'y a pas de danger à laisser longtemps les pansements sur les blessures ; au contraire, ce procédé est même utile. Une médicamento-résistance a été observée par Shiga, seulement chez les vibrions cholériques.

In vivo : Plusieurs expérimentateurs ont administré la trypaflavine dans les infections expérimentales. Reinhardt a fait une étude comparative avec d'autres désinfectants connus. Il produisit des lésions superficielles et les infecta avec des bacilles du choléra des poules, des pneumocoques, des streptocoques très virulents pour les animaux : cobayes et souris, une demi-heure et plus après l'infection, il arrosait les lésions avec quelques centimètres cubes de désinfectants. Les blessures infectées, non traitées furent toujours suivies d'une infiltration phlegmoneuse et d'une septicémie mortelle. Reinhardt et Schiemann attribuent l'action de la trypaflavine à sa propriété désinfectante, tandis que Templeton et d'autres ne voyaient dans leurs expériences qu'un effet enrayant la pullulation des germes.

Feiler a eu des résultats très satisfaisants dans l'infection locale streptococcique pratiquée sur la souris, Baumgarten dans l'infection intra-péritonéale avec des vibrions cholériques, Browning et Gulbransen dans la pneumococcie péritonéale des souris.

Thérapeutique. — L'application de la trypalflavine sur les plaies a été essayée par les anglais Pilcher et Hull, Bond, Savery, Drumond et Mac Nee, dans des milliers de cas. Ils en ont été très satisfaits, en appliquant des compresses humides à 0,1 %, de gélatine trypaflavinée ou sous forme oléinique pâteuse ou huileuse. Savery recommande outre le tamponnement avec des compresses humides, l'injection de la solution dans toutes les parties de la plaie. Ces auteurs appréciaient l'absence des symptômes généraux en employant la trypaflavine de bonne heure et la disparition rapide des symptômes locaux et généraux en administrant la trypaflavine même à une période plus avancée. Les échecs que certains ont obtenu avec ce médicament sont attribués à une mauvaise technique et à une dilution supérieure à 0,1 %. En général, on est d'avis qu'une solution à 0,1 % n'est pas irritante pour les plaies, néanmoins, on est parfois obligé d'interrompre l'application de la trypaflavine, quand il se forme une couche fibrineuse, ce qui arrive assez souvent. Flesch, Amunzel, Weit et d'autres ont employé avec des résultats satisfaisants outre les irrigations avec une solution à 0,1 %

de la trypuflavine en poudre à 5 %, qui a l'avantage de former un dépôt. Quant à l'application de la trypaflavine dans les infections des muqueuses, il y a eu des succès remarquables. Arning recommande dans le traitement du pemphigus des badigeonnages de tout le corps avec de la teinture à 1 %, pour empêcher l'infection secondaire après la rupture des vésicules. Unna et d'autres sont très contents de la trypaflavine dans les maladies de la peau, et surtout dans l'impétigo on utilisa des solutions alcooliques et aqueuses de 0,1 à 1 %. Dans la gonococcie urétrale les résultats sont variables. Une solution à 0, 1% est inutilisable à cause de son action douloureuse, qui peut être évitée sil'on ajoute 2 % d'un alcalin. L'injection intra-veineuse de trypaflavine aété essuyée en solution à 0,5 à 2 %, et aux doses de 100 à 400 milligrammes.

Haupt a injecté sans danger en quarante-huit heures 3 à 6 injections : 0 gr. 3 à 0 gr. 4 ; 1 gr. 6 à 2 gr. 2 de trypaflavine. Williels prétend avoir obtenu de bons résultats dans la fièvre puerpérale, Bohland et Crohn dans la grippe, Spiess dans la méningite ; Crohn recommande l'injection intra-veineuse dans toutes les maladies dans lesquelles les microbes se trouvent dans le sang où peuvent y arriver. Haupt, qui croit à l'utilité des injections intra-veineuses dans la gonorrhée a également eu de bons résultats dans la pyélocystite. *Combinaisons métalliques de la trypaflavine.* On a essayé d'augmenter l'action bactéricide par l'introduction de certains métaux dans la trypaflavine. Il est encore douteux que ces corps transformés soient de vraies combinaisons chimiques. Le pouvoir désinfectant est augmenté par le cadmium, l'or, et un peu moins par l'argent. Ce dernier fournit un dérivé, *l'argoflavine* (20 % Ag) qui est supérieur aux préparations colloïdales d'argent. Son effet est peu diminué dans le sérum sans qu'il soit pour celà le remède idéal dans la septicémie. On l'a déjà administré avec succès par voie intra-veineuse.

CHAPITRE VI

L'acridinothérapie. — Tel est le nom donné par M. Jausion et ses collaborateurs du Val-de-Grâce à leur méthode de cure de la blennorragie, nous leur empruntons, parfois dans sa forme même, l'exposé technique, qui suit.

Pour la thérapeutique, on utilise le chlorhydrate de diamino-méthyl-acridine en solution dans l'eau distillée au taux 1/200, 1/100 et 1/50. La dissolution est aisée dans l'eau tiède et le colorant jaune-brun foncé ainsi produit se conserve sans inconvénients pendant plusieurs semaines. Au début on employait le volume de 5 à 20 centimètres cubes d'une solution à 1/200 pour une injection intra-veineuse à ne renouveler qu'après quarante-huit heures. La pratique a conduit à utiliser de préférence des concentrations plus élevées et des volumes moindres et on s'en tient pour le présent à 5 centimètres cubes d'une solution à 1/50, encore que nous ayons parfois dépassé ce volume. Le manuel opératoire est celui de toute intra-veineuse. Nous estimons nécessaire d'effectuer dans une seringue de 10 à 20 centimètres cubes un brassage avec le sang du malade aspiré au cours de la ponction veineuse. La réinjection du mélange n'exige aucune précaution spéciale, encore qu'il vaille mieux n'opérer qu'avec lenteur comme pour les arsénobenzènes.

La fréquence des injections conditionne la quantité de colorant à injecter. Les malades désireux d'allier à leur traitement les nécessités de leurs occupations préfèrent les injections trihebdomadaires, moins astreignantes. Il y a lieu, dès lors, de respecter le taux du 1/50 et le volume de 5 centimètres cubes. Aux hospitalisés, des injections quotidiennes de 5 centimètres cubes à 1/100 ou biquotidiennes de 2 à 3 centimètres cubes à 1/200, offriront les avantages d'une action médicamenteuse plus soutenue. Le nombre des injections n'est limité que par l'obtention de la guérison, l'expérience prouvant qu'une thérapeutique patiente vient à bout des urétrites les plus tenaces.

Cependant il faut prévoir généralement 15 injections pour une blennorragie au début, 20 pour une gonorrhée banale, 30 environ pour une vieille gonorrhée d'évolution multi-annuelle.

Cette thérapeutique peut ne demander aucun autre adjuvant. Toute injection urétrale est superfétatoire, l'élimination médicamenteuse lors de chaque miction constituant une manière de lavage du canal *a tergo*. On peut d'ailleurs concevoir que les glandes péri-urétrales soient plus accessibles par voie sanguine. L'observance du régime n'a été demandée à nos malades qu'au début de leur traitement, et dans les tout premiers jours seulement. Encore nombre d'entre eux n'ont-ils pas hésité à se libérer de toute contrainte pour se livrer à des excès de table ou de boisson, parfois même à des rapports sexuels.

Il est à noter que les écarts de régime n'influencent guère les résultats.

Les bases de l'acridinothérapie reposent sur le triple pouvoir bactéricide, photocatalyseur et analeptique des dérivés acridiniques.

De tous les produits essayés par M. Jausion et ses collaborateurs le chlorométhylate de diamino-acridine est encore le meilleur. Ces données et leur conclusion ont été exposées dans un second article à la Presse médicale le 26 juin 1926 par les auteurs précités.

Quelqu'en soit le principe, le rendement de la méthode a pu être augmenté par le mordançage :

Ainsi s'expriment Jausion et Vaucel.

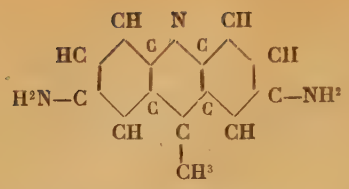
Mordançage en chimiothérapie. — Dans l'intention de hâter la guérison, on en est venu à se demander si, à respecter rigoureusement les principes fixés par Ehrlich à toute chimiothérapie, on ne négligeait pas dans le cas particulier d'un colorant les notions les plus élémentaires de teinture. Ehrlich énonce que pour toute substance parasiticide introduite dans l'organisme, le principe, peut-être même la mesure de l'action thérapeutique, réside dans l'excès du pouvoir parasitotrope sur le pouvoir organotrope. Le mécanisme hypothétique serait applicable pour Ehrlich et Hata par l'existence de groupes haptophores fixateurs du médicament et permettant l'intervention de groupes toxophores, qui donneraient la mort au parasite.

Cette théorie est à rapprocher des hypothèses de Witt (1876) qui attribue l'origine du pouvoir tinctorial à l'existence au sein de la molécule des colorants :

1° De groupes chromophores conférant la propriété couleur.

2° De groupes auxochromes et tinctophores, radicaux salifiables, modificateurs ou non de la coloration primitive, mais susceptibles de réaliser l'union du chromophore et des tissus. Ces idées un peu simplistes paraissent maintenant abandonnées au profit de théories plus modernes (théorie quinonique, théorie de l'adsorption, etc...).

Mais le schéma en est demeuré que l'on peut rapprocher du schéma superposable de l'action chimiothérapique. Dans le cas d'un colorant employé comme médicament, il n'y a même aucune difficulté à supposer identiques les groupements chromophore et toxophore. Et pour la trypaflavine en particulier dont la formule serait :



chlonhydrate.

Le *chromophore* serait représenté par le symbole.

commun à tous les membres de la famille acridinique. Or les groupes salifiables ne suffisent pas toujours dans la pratique à faire de bonne teinture. Il faut parfois l'intervention des mordants que Mann définit comme susceptibles de provoquer une combinaison chimique entre deux corps, qui n'ont aucune affinité (colorants adjectifs). En somme dans une opération tinctoriale bien conduite, colorant, mordant et tissu réalisent une combinaison à trois, parfaitement indissociable. Mais cette soudure résulte soit d'une combinaison primitive entre le mordant et le tissu, qui s'en trouve sensibilisé ; soit d'une précipitation du colorant par le mordant sous forme de sel insoluble. Tel est le cas des laques métalliques. Il va de soi que suivant le but poursuivi la nature des mordants devra varier. C'est ainsi que les mordants basiques recherchés dans l'industrie ne peuvent généralement pas convenir en teintures des tissus animaux, qui sont fortement acides.

Enfin de cette dernière proposition il résulte qu'en chimiothérapie le mordançage pourra selon le cas présenter des propriétés fastes ou néfastes suivant qu'il augmentera le pouvoir parasito ou organotrope.

Nous le verrons cependant parfaitement efficace. Et c'est ici le lieu de rappeler les conclusions adverses d'Ehrlich, qui abandonna les colorants dans l'étude chimiothérapique des spirilloses parce qu'il les jugeait doués d'un pouvoir organotrope trop considérable.

A cet inconvénient, l'usage des mordants, qui, en micrographie tendent à obtenir des colorations électives, permet justement de remédier. Nous ne prétendons pas ici faire une étude biologique des mordants. Nous nous limiterons à quelques essais pratiqués à la faveur de la médication acridinique dans la gonococcie. Le tanin est le mor-

dant par excellence, couramment utilisé en teinture biologique et industrielle, il est en outre électif pour les colorants acridiniques. Nous l'avons employé *in situ* et par voie sanguine. Dans l'urètre, sous forme de solutions aqueuses à 1 0/0 ou de bougies urétrales à 5 centigrammes de produit actif, il réalise une fixation plus énergique, mais ne laisse pas d'avoir une action irritante manifeste. Par voie sanguine, il est susceptible d'être injecté à la dose de 5 centigrammes par la même seringue chargée de gonacrine. Sur quatre urétrites aiguës ainsi traitées, nous avons obtenu l'asséchement dès le début de la deuxième semaine. Mais si la tolérance générale était parfaite, les malades présentaient tous des douleurs à la miction, qui cessèrent avec la médication. En outre, toute filtration dans les tissus produisait un empâtement fort douloureux, qui nous fit abandonner la méthode.

Le bichromate de potasse très oxydant pourrait, selon la théorie d'Unna, s'opposer au pouvoir réducteur des tissus. Il modifie en outre certains produits animaux tels que la gélatine. Mais il détermine la mort de la souris blanche à la dose de 2 milligrammes; 1 milligramme ; lentement injecté dans le péritoine, est toléré, mais au prix d'une intoxication de quarante-huit heures au cours desquelles la souris immobile ne s'alimente plus. Comme tous les sels de chrome, ce produit est fortement mordançant, mais son action sur l'animal nous a fait hésiter à l'employer sur l'homme.

Les aluns constituent une classe spéciale de mordants, fortement chromogènes, encore qu'ils ne se combinent pas directement aux tissus. C'est à eux que nous devons les meilleurs résultats pratiques. Ils sont en outre, bien tolérés par l'animal ; la souris blanche supporte impunément 5 milligrammes d'alun de chrome en injection intrapéritonéale dans un véhicule de 1 centimètre cube. L'alun ordinaire, sulfate double d'alumine et de potasse, nous a donné à la dose intra-veineuse de 10 centigrammes de bons résultats que dépasse indiscutablement en rapidité l'action de l'alun de chrome.

Avec ce dernier sel (sulfate de potasse et de chrome), susceptible d'être associé en une même solution au chlorhydrate de diaminométhyl acridine (1 pour 50 des deux produits) nous avons obtenu en 3 ou 4 injections, chez seize malades une décision thérapeutique, qui tardait jusqu'à ce moment. Il convient cependant de ne pas prolonger, passé le délai d'une semaine, l'action de ce mordant, qui constipe

passagèrement. C'est pourqoi l'association extemporanée au moment de l'injection d'une sotution d'alun de chrome au 1 pour 50 permet d'utiliser sans détriment les ampoules commerciales de gonacrine ou de trypaflavine. C'est le mordançage par l'alun de chrome que nous employons couramment dans la cure acridinique. Pratiquée de façon discontinue, la méthode du mordançage ne peut donner en médecine générale que d'intéressants résultats. L'application modeste encore mais probante que nous venons d'en faire à la gonococcie nous semble mériter mention.

Au mordançage il convient de rattacher l'action favorisante de l'alcalinité du milieu. Elle avait été nettement mise en évidence par Davis et Harrel lors de leurs essais *in vitro*. Crohn et Rosenberg ont employé pour l'obtenir des lavages au bicarbonate de soude à 5 pour 1.000 qu'ils ont fait alterner dans les colites ulcéreuses avec les lavements acriflaviques.

Nous avons par l'injection intra-veineuse additionnelle de 5 centimètres cubes de sérum physiologique bicarbonaté à 30 pour 100 obtenu la réduction des douleurs de la prostatite et de la cowpérite aiguë en même temps que nous assurions, nous semblait-il, une plus prompte action du colorant. Cette solution alcaline empruntée à la thérapeutique anti-acétonémique est parfaitement inoffensive. Mais elle ne peut être mélangée à la méthyl-acridine qu'elle fait aussitôt précipiter.

Actuellement M. Jausion après avoir tenté d'accroître les effets de l'acridénothérapie par l'adjonction d'autres produits réalise simultanément une vaccinothérapie spécifique ou non dans le détail de laquelle nous ne pouvons entrer ici. Le traitement de la blennorragie par les injections intra-veineuses de gonacrine, doit selon les auteurs être soumis au contrôle de la gonoréaction. La gonoréaction représente le test non seulement diagnostic mais encore thérapeutique des blennorragiens. Elle peut apparaître positive dès le huitième jour de l'urètrite aiguë ou des récidives de la gonorrhée chronique. Si la cure tentée à la période présérologique est suffisante, les anticorps gonococciques ne se manifestent pas dans le sérum. Négative la réaction de fixation s'affirme un bon test de blanchiment. Sa courbe suit hormis le cas très vraisemblable de résistance anormale à la médication un tracé superposable à celui de l'infection gonococcique en régression devant le traitement.

Le constat d'une gonoréaction positive appelle, semble-t-il une médication générale de la blennorragie.

Jusqu'à recherches plus heureuses c'est à la gonacrine susceptible de négativer *in vivo* la réaction, que l'on peut demander cette cure.

Les vaccins spécifiques ont pour inconvénient de provoquer de leur seul fait une séro-réaction positive.

La gonométrie que permet la réaction de Rubinstein est pratiquement suffisante pour porter un pronostic thérapeutique.

« La prophylaxie réclame cette séro-réaction, qui, négative ne nous « a jamais paru coïncider, durant notre courte période d'observations, « avec le pouvoir infectant du sujet examiné. Ces recherches, encore « trop restreintes, méritent, en dépit de leur sens très net, d'être « poursuivies et confirmées. »

CHAPITRE VII

Observations. — Voici maintenant les observations de malades : les premières ont été prises dans le service du professeur Jeanselme (dispensaire Bazin), les autres ont été recueillies par nous dans le service de D. et S. du Val-de-Grace du professeur Jansion.

1. *Gr...* vient consulter le 5 juillet : première blennorragie contractée quelques jours auparavant avec une prostituée. *A l'examen* : écoulement peu abondant, pus verdâtre, assez épais. *Lame* : gonocoques intra et extra-cellulaires, diplocoques, polynucléaires, cellules épithéliales. Urine du premier verre : trouble, quelques filaments. Urine du deuxième verre : claire, pas de filaments. Mis aussitôt au traitement intra-veineux par la gonacrine. Le malade est parti le 13 août, après avoir subi 10 injections de 5 centimètres cubes intraveineuses. Examiné, le malade étant resté cinq heures sans uriner, et n'ayant pris aucune boisson (café-thé) le matin, on constate : l'absence de goutte, l'urine des deux verres est redevenue claire. Ce malade, ouvrier agricole, travaillant dans les champs, et vers la quatrième piqûre : présenta un *coup de soleil aoridinique* sur le cou et les membres supérieurs.

Un traitement local avec une pâte de zinc et des cachets de *Résorcine* à l'intérieur, à la dose de 0 gr. 20 jugulèrent et évitèrent le retour de pareils accidents.

2. *Toman...* vient consulter le vendredi 30 juillet ; quatre jours auparavant, coït avec une prostituée. *A l'examen* : présente un écoulement verdâtre assez épais, peu abondant et peu douloureux. *Lame* : gonocoques intra et extra-cellulaires, diplocoques, polynucléaires, cellules épithéliales. Epreuve des deux verres : positive. Le malade est mis au traitement et reçoit 10 injections de gonacrine intra-veineuses ; le malade ne peut venir qu'une fois par semaine à cause de ses occupations. Le traitement dure donc deux mois. A chaque séance, l'examen des urines et de la goutte est fait régulièrement, on constate une amélioration dès la quatrième piqûre.

Enfin, le 29 septembre, le malade vient pour la dernière injection. examiné cinq heures après la dernière miction : la goutte, difficile à recueillir a un aspect muqueux, blanchâtre. *Au microscope* : plus de gonocoques, quelques cellules épithéliales, lymphocytes, pas de polynucléaires. *L'épreuve des deux verres* : l'urine du premier verre est devenue claire, pas de filaments, l'urine du deuxième verre est claire. Le malade n'accuse aucune douleur lors de la miction.

3. *Cero...* (garçon de café) vient consulter le 5 juillet pour une blennorragie, contractée trois jours auparavant dans une maison de tolérance. *A l'examen* : douleur urétrale peu violente, goutte verdâtre épaisse ; *lame* : gonocoques intra-cellulaires et extra-cellulaires, leucocytes polynucléaire, diplocoques, cellules épithéliales. *Epreuve des deux verres* : premier verre : urine trouble, quelques filaments ; deuxième verre : urine claire. Vers la quatrième injection, les examens pratiqués systématiquement accusent un amendement marqué. Malheureusement, à la sixième piqûre, 1 à 2 centimètres cubes environ de gonacrine injectés à côté de la veine, difficile à repérer, produisent *une eschare*. Le malade vient régulièrement aux pansements, mais il se refuse à toute nouvelle injection.

4. *Stry...* (garçon d'hôtel) vient consulter le 2 juin 1926 pour une blennorragie contractée six jours auparavant après un coït pratiqué avec une femme de chambre. *A l'examen* : on constate un écoulement verdâtre, épais, douleur à la miction (1re blennorragie). *Lame* : gonocoques intra-cellulaires, et extra-cellulaires, polynucléaires, diplocoques, staphylocoques, cellules épithéliales. L'épreuve des deux verres montre : un premier verre trouble, avec filaments ; un deuxième verre, clair, sans filament. Il s'agit bien d'une urétrite aiguë. Le malade supporte mal les injections. Après chacune, il éprouve une

sensation de chaleur dans la gorge, des nausées sans vomissements ; le pouls est un peu accéléré (85 pulsations à la minute). Il reste un moment allongé, et tous ces troubles s'amendent. A chaque séance, on lui répète de ne pas manger : c'est-à-dire de venir à jeun.

A la huitième injection, les mêmes troubles se reproduisent, le malade vomit son café au lait, pris avant de venir. Le malade disparaît à partir de cet incident ; les divers examens pratiqués, *sur lame*, et avec l'*épreuve des deux verres*, révèlent que ce début de traitement par la gonacrine a été sans effet.

5. *Mij*... (forgeron) vient consulter le 2 juin, pour une blennorragie contractée huit jours auparavant après un coït avec une prostituée. Le malade supporte très bien les injections. A l'examen l'on constate : une urétrite aiguë : avec pus verdâtre, épais, abondant : *lame* : gonocoques intra-cellulaires et extra-cellulaire, polynucléaires, staphylocoques, diplocoques (prenant le Gram). Le malade vient régulièrement aux injections, subit un traitement de trois mois et persévère jusqu'à la vingt-septième injection.

Les différents examens pratiqués régulièrement et systématiquement n'ont montré aucune amélioration. L'épreuve des deux verres est toujours positive. *La lame* révèle une flore microbienne associée. A la vingt-septième injection de gonacrine, le malade rebuté, déclare être décidé à aller se faire soigner dans un service de chirurgie des Voies urinaires, et en fin septembre, il quitte officiellement la clinique de l'hôpital Saint-Louis. Lors des injections intra-veineuses, le malade n'a présenté aucun trouble, il les a toutes très bien supportées.

Les observations, qui vont suivre, ont été prises dans le service de dermatologie-syphiligraphie du Val-de-Grâce. (Pr agrégé Jausion). Elles représentent le résultat d'une observation systématique portant sur un lot de 32 malades.

1. *Sarrem*..., 2 février. — Diagnostic d'entrée : blennorragie (la 1re).

Derniers rapports : 1er décembre 1925. *Début* : 26 décembre 1925. Douleurs, puis écoulement abondant. *Traitement* : lavages au MnO^4K, cachets de salol. Amélioration, puis léger écoulement teinté de sang. Se présente au Val-de-Grâce le 2 février 1926. *Lames* : 2 février : gonocoques intra-cellulaires et extra-cellulaires. 12 février :

nombreux polynucléaires, gonocoques intra et extra-cellulaires. Flore associée. 27 mars : polynucléaires très altérés. Gros réticulum fibrineux. Gonocoques extra-cellulaires. Flore associée. Traitement terminé le 28 avril, après 32 injections de gonacrine. Amélioration vers la huitième piqûre et enfin guérison confirmée par une gono-réaction négative à cette date.

2. *Beau...*, 3 février. — Diagnostic d'entrée : blennorragie.

Derniers rapports : début de juillet 1925.

Début : huit jours après. Ecoulement abondant et continu. Lavages au MnO^4K, copahu. Santal, légère amélioration.

A l'entrée : écoulement continu et blanc assez clair.

Examen microscopique : quelques polynucléaires. Cellules épithéliales abondantes. Quelques gonocoques extra-cellulaires. Flore associée abondante.

Gono-réactions : 4 mai 1926 : positive, 4 unités. 15 juin 1926 : positive limite. 12 juillet 1926 : négative.

Le malade reçoit 35 injections de gonacrine. Cessation de l'écoulement entre la septième et la huitième injection. Tarissement complet à la vingt-huitième injection, le 5 mai.

3. *Marc...*, 3 février 1926. — Diagnostic d'entrée : blennorragie (la 1re).

Derniers rapports : 25 janvier. Début : 1er février. Goutte puis écoulement abondant. Liquide séro-purulent épais et jaune. Douleurs à la miction. *Lame* : 3 février 1926. Gonocoques intra et extra-cellulaires. Traitement terminé le 2 avril après 27 injections de gonacrine. Le malade quitte le service très amélioré. Revu en août 1926, a guéri sans autre traitement.

4. *Bou...*, 12 février 1926. — Diagnostic d'entrée : blennorragie (la 2e). *Première blennorragie* : juillet 1925, léger écoulement pendant dix jours. Lavages salol. Régime lacté. *Deuxième blennorragie* : rapports suspects le 31 janvier.

Début le 3 février au matin, brûlures à la miction, puis écoulement assez abondant : urotropine, benzoate de soude, salol. Pas d'amélioration. Prostate douloureuse et volumineuse au toucher. *Lames* : 3 février 1926 : gonocoques intra-cellulaires et extra-cellulaires. 7 fé-

vrier 1926 : nombreux polynucléaires : cellules épithéliales gonocoques intra-cellulaires et extra-cellulaires, flore associée. 10 mars 1926 : polynucléaires, cellules épithéliales, gonocoques extra-cellulaires. Pas de flore associée. *Gono-réaction*, 20 mars 1926. Négative. Traitement terminé le 10 mars après 13 injections de gonacrine. Prostate indolore. L'écoulement sensiblement amélioré, disparaît d'ailleurs avec des cachets d'urotropine (2 grammes par jour pendant dix jours).

5. *Rott...*, 13 février 1926. — Diagnostic d'entrée : *blennorragie* (*la 2e*). Première blennorragie en 1924. Lavages. Comprimés. Deuxième blennorragie. Depuis trois semaines goutte matutinale. *Lames* : 15 février 1926 : gonocoques extra-cellulaires. Le 22 mars 1926 : réticulum fibrineux. Grandes cellules épithéliales. Pas de polynucléaires très rares gonocoques extracellulaires. *Gono-Réaction* : 22 avril 1926-négative. Traitement cessé le 26 avril après 28 injections de gonacrine, légère amélioration, d'abord à la vingtième injection. Tarrissement presque complet à la dernière séance. Revu et confirmé guéri le 27 juillet 1925.

6. *Dub...*, 15 février 1926. — Diagnostic d'entrée : *blennorragie chronique*. Début en février 1923. Lavages au MnO^4K. Capsules de santal. Amélioration sans guérison depuis : *Lames* : 13 février 1926 : gonocoques intra et extracellulaires. 8 mars 1926 : très nombreux polynucléaires. Quelques cellules épithéliales. Gonocoques extra-cellulaires. 2 juin 1926 : polynucléaires très altérés, Très nombreux gonocoques intra et extra-cellulaires, rares grandes cellules épithéliales. Pas de flore associée. Gérison le 5 juillet après 54 injections de gonacrine.

7. *Le Nez...*, 16 février 1926. — Diagnostic d'entrée : blennorragie aiguë.

Derniers rapports : le 2 février. Début le 9. Léger écoulement continu. Lavages au MnO^4K, salol. *Lame* : 16 février 1926. Gonocoques intra-cellulaires et extra-cellulaires. Traitement cessé le 16 avril 1926 : après 20 injections de gonacrine. Résultat favorable, mais non guérison. Le malade quitte le service sans qu'il soit possible de pratiquer les épreuves de contrôle.

8. *Béné...*, 22 février 1926. — Derniers rapports le 18 février 1926.

Début : 21 février. Ecoulement abondant et mictions douloureuses. Pas de traitement. Testicules légèrement douloureux. Ganglions augmentés de volume à l'aine droite. *Lame* : 22 février 1926 : gonocoques intra-cellulaires et extra-cellulaires. Traitement terminé le 29 mars.

Dès la première injection : amélioration, liquide plus clair et moins abondant, plus de douleurs à la miction. Guérison clinique et bactériologique à la quatorzième injection.

9. *Mang...*, 16 février 1926. — Diagnostic d'entrée : *blennorragie aigue.*

Derniers rapports : le 7 février. Début le soir même ? par un léger écoulement. Lavages au MnO^4K, salol, urotropine. Aucune amélioration. *Lame* : 16 février 1926 : polynucléaires très altérés. Cellules épithéliales. Gonocoques extra-cellulaires. Traitement cessé le 31 mars après 8 injections de gonacrine. Résultat médiocre.

10. *Bez...*, 26 février 1926. — Diagnostic d'entrée : blennoragie aiguë. A eu des atteintes antérieures. Derniers rapports le 21 février 1926.

Début : deux jours après, écoulement abondant. Aucun traitement. *Lame* : 23 février 1926 : gonocoques extra cellulaires et polynucléaires abondants. Flore associée abondante. Traitement cessé le 28 mai après 32 injections de gonacrine. Guérison apparente. Aucune confirmation sérologique.

11. *Guér...*, 1er mars 1926. — Derniers rapports : 3 février 1926.

Début : 4 février. Ecoulement abondant et continu, Lavages au MnO^4K, copahu, légère amélioration.

Lame. — 27 février 1926. Polynucléaires très altérés. Gonocoques extra-cellulaires. Pas de flore associée. *Gono-réaction* : le 7 juin 1926 : *Positive* : 1 unité. Traitement cessé le 4 juin après 21 injections de gonacrine. Le malade se déclare très amélioré, il est impossible de recueillir une goutte. L'épreuve des 3 verres est négative. Le sujet ne s'étant pas représenté aucune confirmation sérologique n'est donnée.

12. *Guill...*, 2 mars 1926. — Diagnostic d'entrée : blennorragie chronique. Derniers rapports : 17 janvier 1926. Début : 20 janvier 1926. Ecoulement abondant. Mictions douloureuses. Lavages au MnO^4K. Vaccin Pasteur, peu d'amélioration. Lames : 3 mars 1926. Polynucléaires altérés. Pas de gonocoques. Diplocoques. Gräm positif. 10 juillet 1926. Polynucléaires, rares gonocoques intra-cellulaires. *Gono-réaction* : 10 juin 1926. Positive : 3 unités. 9 août 1926 : positive : 1 unité. A subi 48 injections de gonacrine. Médiocre résultat.

13. *Péret...*, 2 mars 1926. — Diagnostic d'entrée : *blennorragie aiguë*. Derniers rapports : le 24 février 1926. Début : 27 février. Ecoulement abondant. Lavages au MnO^4K. *Lame* : 2 mars 1926 : polynucléaires. Gonocoques extra-cellulaires. Début de flore associée. *Gono-réaction* : 22 juin 1926. Positif : 4 unités. 5 juillet 1926 : positif limite. Traitement terminé : le 7 juillet 1926 après 45 injections de gonacrine. Guérison clinique et amélioration sérologique.

14. *Belm...*, 4 mars 1926. — Diagnostic d'entrée : urétrite chronique. *Début* : août 1924. Ecoulement peu abondant. Lavages avec MnO^4K. Cessation du traitement en septembre. Persistance d'une goutte matutinale. Janvier 1925 : prostatite. Août 1925 : une instillation au nitrate d'argent. Persistance de la goutte jusqu'à l'entrée dans le service. *Lames* : 4 mars. Polynucléaires. Cellules épithéliales. Rares gonocoques extra-cellulaires. Flore associée abondante.

8 mai 1926. — Cellules épithéliales exclusivement. *Gono-réaction* : 3 juin 1926. Négative. Guérison clinique : le 17 mai après 31 injection de gonacrine.

15. *Bin...*, 4 mars 1926. — Diagnostic d'entrée : urétrite chronique. *Début* : janvier 1925. Ecoulement abondant. Mictions douloureuses. Lavages au MnO^4R. Copahu. Au bout de vingt jours, orchi-épididymite droite (durée quinze jours). Six vaccins Pasteur. D'avril 1925 à janvier 1926 aucun traitement, en dépit de la persistance d'une goutte matutinale.

En janvier 1926, après rapports, réapparition d'un écoulement abondant et de douleurs à la miction. Lavages au MnO^4K. Arrhéol. Actuellement : goutte matutinale.

Lame : mars 1926. Polynucléaire très altérés. Nombreuses cellules épithéliales. Pas de gonocoques. Rares cocci. Traitement cessé le 28 mai après 28 injections de gonacrine. Légère amélioration, suintement agonococcique mais non tarissement.

16. *Galt...*, 6 mars 1926. — Diagnostic d'entrée : *blennorragie aiguë*. Derniers rapports : 1er mars 1926. Début : 3 mars : écoulement peu abondant, mais continu, mictions douloureuses. Salol. *Gono-réaction* en mars 1926. Positive : 4 unités. Traitement terminé le 7 juin 1926 après 29 injections de gonacrine. Amélioration marquée : gono-réaction positive limite, persistance d'un suintement agonococcique.

17. *Cont...*, 9 mars 1926. — Diagnostic d'entrée : gonorrhée. Antécédents : syphilis ancienne remontant à l'année 1919 : traitée par injections de néo-salvarsan et de cyanure de mercure.

Début de la première blennorragie : septembre 1919, traitée par des tisanes : durée 4 mois.

Deuxième blennorragie. — Octobre 1925. Ecoulement peu abondant. Lavages avec permanganate de potasse.

Pas d'amélioration notable. *Lames* : 9 mars 1926 : polynucléaires altérés. Nombreuses cellules épithéliales. Pas de gonocoques. 19 mars 1926. Polynucléaires très altérés. Nombreuses cellules épithéliales. Pas de gonocoques. *Gono-réaction* : 20 mars 1926. Positive : 4 unités. Traitement cessé après 23 injections de gonacrine. Peu d'amélioration. A ce moment, persiste une goutte matutinale agonococcique. Revu le 19 octobre 1926 à guérison complète sans autre traitement.

18. *Cost...*, 9 mars 1926. — Diagnostic d'entrée : blennorragie aiguë. Derniers rapports : le 23 février 1926. Début 8 mars. Ecoulement abondant. Aucun traitement. *Lames* : 9 mars : polynucléaires très altérés. Grosses cellules épithéliales. Gonocoques extra-cellulaires. 12 mai. Très nombreuses cellules épithéliales. Pas de gonocoque. *Gono-réaction* : 22 juin 1926. Négative. Guérison clinique le 28 mai. Traitement cessé le 30 juin 1926 après 36 injections de gonocrine.

19. *Ard...*, 11 mars 1926. — Diagnostic d'entrée : *Blennorragie chronique.*

Première blennorragie en 1920. Lavages au protargol. Capsules de térébenthine.

Deuxième blennorragie en février 1924, même traitement.

Trosième blennorragie. Derniers rapports le 10 janvier 1926.

Début le 12 janvier 1926. Ecoulement abondant. Même traitement. Légère amélioration. *Gono-réaction* : 4 mai 1926. Positive : 5 unités. Traitement terminé le 5 mai 1926, après 22 injections de gonacrine. Légère amélioration. Guérison le 20 octobre 1926 sans autre traitement.

20. *Sim...*, 14 mars 1926.—Diagnostic d'entrée : urétrite chronique. Blennorragie en novembre 1925. Ecoulement abondant jusqu'en février 1926. Après, plus d'écoulement. Mais filaments dans les urines (épreuve des 3 verres : *positive*).

Gono-réaction : 19 avril. *Positive* : *deux unités*. Le 22 juillet 1926, gono-réaction : négative. Traitement cessé le 23 avril après onze injections de gonacrine. Résultat clinique : il persiste une goutte agonococcique.

21. *Commandant Lu...*, 13 mars 1926. — Diagnostic d'entrée : blennorragie chronique. Première blennorragie en 1904. Durée quatre mois. Lavages au MnO^4K. *Deuxième blennorragie* : six mois après. Durée trois mois. Lavages au MnO^4K. Troisième blennorragie en 1918. Durée un an. Lavages au MnO^4K. Quatrième blennorragie. Il y a dix-huit mois, écoulement abondant. Amélioration par le traitement local. Depuis suintement matutinal. *Lame* : 13 mars 1926. Rares polynucléaires. Nombreuses cellules épithéliales. Très rares gonocoques extra-cellulaires. Flore associée abondante. Traitement terminé le 26 avril après 16 injections de gonacrine. Guérison clinique et bactériologique. Aucune confirmation sérologique ne s'est plus représentée depuis cette date.

22. *Marg...*, 16 mars 1926. — Diagnostic d'entrée : blennorragie chronique. Blennorragie en 1924. Ecoulement abondant. Lavages au MnO^4K et vaccin antigonococcique. Persistance d'une goutte matutinale jusqu'à son entrée dans le service. Spermoculture négative le 1er décembre 1925. *Lame* : 17 mars 1926. Cellules épithéliales. Pas de polynucléaires. Pas de gonocoques. Flore associée abondante.

Gono-réaction : 16 mars 1926. Négative. 29 juin 1926 : Gono-réaction négative. Traitement cessé le 4 juin, après 29 injections de gonacrine. Amélioration clinique marquée, ne s'est pas représenté depuis cette date.

23. *Sall...*, 16 mars 1926. — Diagnostic d'entrée : blennorragie chronique. Début : juin 1924. Ecoulement abondant, douleurs à la miction. Santal. Durée : un mois. Ecoulement matutinal persistant. Juillet 1924, orchi-épididymite gauche.

En janvier 1925. — Réapparition de l'épididymite : durée vingt jours. Réapparition de l'écoulement, après résorption du noyau épididymaire. Arrhéol. A l'entrée : léger écoulement. *Lame*, 16 mars 1926. Polynucléaires très altérés. Quelques cellules épithéliales. Gonocoques extra-cellulaires. Flore associée assez abondante. *Gono-réactions* : le 20 mars 1926. Positive : 6 unités. Le 27 avril 1926. Positive : 1 unité.

Traitement cessé le 3 mai après 16 injections de gonacrine.

Guérison clinique.

24. *Rem... Pierre*, 23 mars 1926. — Diagnostic d'entrée : blennorragie chronique. Début le 27 avril 1925 MnO^4K. Copahu. Santal. Ecoulement tari en juin. Réapparition quinze jours après. Depuis goutte matutinale et suintement dans la journée. *Lame*, 23 mars 1926. Pas de polynucléaires. Nombreuses cellules épithéliales. Pas de gonocoques. Gros diplocoques. Traitement cessé le 28 mai après 10 injections de gonacrine. Légère amélioration.

25 *Breuil...* — Diagnostic d'entrée. Blennorragie. *Première blennorragie* en novembre 1925. Lavages au MnO^4K et 4 injections vaccinales. Après trois semaines : épididymite traitée par 10 injections de lait. *Deuxième blennorragie*. Derniers rapports le 15 mars 1926. Début le 19 mars 1926. Léger écoulement continu. Aucun traitement.

Lame, 25 mars : nombreux polynucléaires. Cellules épithéliales et cellules en raquette. Gonocoques extra-cellulaires. Traitement terminé le 28 avril après 14 injections de gonacrine. Légère amélioration. Goutte agonococcique. Aucune confirmation sérologique.

26. *Dorm...*, 23 mars 1926. — Diagnostic d'entrée : orchi-épididymite blennorragique. Derniers rapports le 20 février. Début le 22 février. Brûlures à la miction. Une goutte le matin, puis écoulement abondant. Lavages au MnO^4K. 15 mars: tuméfaction épididymaire, injections intra-musculaires au vaccin de Bruschettini. Aggravation des symptômes jusqu'à l'entrée dans le service. *Lame*, 26 mars. Très nombreux polynucléaires. Nombreuses cellules en raquette. Gonocoques extra-cellulaires. *Gono-réaction* . 18 juin. Négative.

Traitement terminé le 31 mai après 29 injections de gonacrine et 30 cachets de 0 gr. 50 d'urotropine. Tarissement complet. Prostate normale.

27. *Hert...* — 23 mars 1926. Diagnostic d'entrée : *blennorragie chronique*. Début 15 janvier 1926. Ecoulement abondant. Lavages au MnO^4K. Salol. Santal. Peu d'amélioration. *Lame*, 23 mars. Polynucléaires. Quelques cellules épithéliales. Gonocoques extra-cellulaires. Flore associée très abondante. *Gono-réaction* : 11 mai 1926. Négative.

Traitement cessé le 14 mai, après 20 injections de gonacrine. Le malade est en état de guérison apparente sérologiquement confirmée. Pas de récidive au 20 octobre 1926.

28. *Cad...*, 23 mars 1926. — Diagnostic d'entrée : *blennorragie chronique*. Début le 26 janvier 1926. Lavages au MnO^4K. Salol. Durée un mois. Arrêt de huit jours. Depuis goutte matutinale intermittente. *Gono-réaction* : 19 avril 1926. Positive faiblement. 4 mai : positive (3 unités). 3 juin : *négative*. Traitement terminé après guérison le 30 avril, à la 14e injection de gonacrine. Disparition de la goutte dès la 4e injection.

29 *André...* — Diagnostic d'entrée : troisième blennorragie. Première blennorragie en 1918. Lavages au MnO^4K. Durée un mois et demi. Deuxième blennorragie en 1925. Traitement par des injections ? durée quelques jours. Actuellement : goutte intermittente, prostate volumineuse et douloureuse. *Lame*, 13 avril. Très nombreuses cellules épithéliales, quelques rares polynucléaires. Pas de gonocoques. *Gono-réaction* : 16 avril 1926. Positive : 5 unités. 14 juin 1926 : posi-

tive faible. Traitement cessé le 29 juin après 21 injections de gonacrine. Amélioration très nette. Guérison confirmée au début d'octobre 1926 et sans traitement nouveau.

30. *Hen...*, 17 avril 1926. — Diagnostic d'entrée : urétro-prostatite. Première blennorragie à 22 ans, mal soignée, cystite : un an de gonorrhée, treize ans sans rien. Rechute à 35 ans : écoulement cystite, rares gonocoques. Depuis lors, rechutes incessantes amenant 2 épididymites à 37 et 39 ans. Lavages au MnO^4 K. Benzoate de soude. Utropine. Vaccin Pasteur. Auto-vaccin, injections d'huile goménolée. Bougies. Toujours une goutte intermittente ; un peu de ténesme vésical. Lobe gauche de la prostate un peu douloureux. Epreuve des 3 verres positive. *Lame* : 9 mai. Polynucléaires très altérés. Nombreuses cellules en raquette, et grandes cellules épithéliales. *Gono-réaction* : le 19 avril négative. Traitement terminé le 15 juin après 16 injections de gonacrine. Guérison apparente. Bon résultat. Revu à la fin de septembre 1926 : guérison confirmée.

31. *Fau...*, 20 avril 1926. — Diagnostic d'entrée : blennorragie aiguë. Derniers rapports le 5 février 1926. Début le 12 mars 1926. Léger écoulement, lavages au MnO^4 K. Urotropine. Santal. Amélioration. A l'entrée : persistance d'une goutte matutinale *Lames* : 20 avril 1926. Très nombreux polynucléaires, quelques cellules épithéliales. Pas de gonocoques, 19 mai 1926 : quelques polynucléaires très altérés. Pas de gonocoques. Réticulum fibrineux.

Traitement terminé le 19 mai 1926 après 8 injections de gonacrine. Légère amélioration. Résultat peu net. Le malade ne se représente plus.

32. *Maurice Ray...*, 24 avril 1926. — Diagnostic d'entrée : blennorragie chronique. Etat général médiocre. Blessures multiples de guerre. Ligature de la fémorale. *Accidents* : chute de cheval. Commotion cérébrale. *Blennorragie en 1922*. Vaccin antigonococcique, lavages au MnO^4 K. *Etat actuel* : fréquentes rechutes. Goutte matutinale intermittente. *Lames*, 19 avril 1926. Nombreux polynucléaires. Rares cellules épithéliales, gonocoques, 1er juillet 1926 : polynucléaires, pas de gonocoques. *Gono-réactions* : 19 avril 1926. Négative, 27 avril 1926. Négative, 2 juillet 1926. *Négative*. Traitement

terminé le 27 juin 1926 après 27 injections de gonacrine. Guérison confirmée.

Résultats thérapeutiques. — Dans le service du Pr Jeanselme à l'hôpital Saint-Louis, sur cinq malades traités : deux étaient atteints d'urétrite aiguë, et ont guéri avec 10 injections. L'écoulement et les phénomènes douloureux se sont amendés vers la quatrième injection. Le troisième malade en voie d'amélioration, à la suite d'une syncope avec vomissements alimentaires, légère accélération du pouls à 85 environ, sensation de chaleur et de constriction de la gorge, a disparu de la clinique. Le quatrième malade comme le précédent, atteint d'une urétrite aiguë, à la suite d'une injection poussée maladroitement à côté de la veine, dans le tissu sous-cutané a vu se produire une eschare, qui fut soumise à de longs pansements. Le sujet a refusé de se soumettre à toute nouvelle injection intra-veineuse. Le cinquième malade, atteint d'une urétrite chronique a subi 26 injections de gonacrine sans aucune amélioration de son état. Tels sont les résultats.

A l'hôpital militaire du Val-de-Grâce, sur 32 malades représentant la totalité d'un lot d'observations on a noté : 18 guérisons complètes, 6 améliorations très sensibles, laissant espérer d'un jour à l'autre la guérison, 5 améliorations moins marquées, 2 échecs francs. Ces chiffres établis d'après les constats cliniques (tarissement complet de la pyorrhée) microbiologiques (disparition des gonocoques de l'exsudat urétral) ou sérologiques (gono-réaction) ne diffèrent guère au premier abord, des statistiques thérapeutiques ordinaires de la blennorragie.

Cependant, ces pourcentages sont parmi les favorables. En outre, beaucoup de ces malades sont de vieux gonocciques, ou des sujets, dont la blennorragie en cours n'était que la dernière des multirécidives ou des réinfections successives. Il est quelques points intéressants de l'action thérapeutique.

Les inconvénients de l'acridinothérapie. — Nous empruntons encore la majeure partie des constatations qui vont suivre aux auteurs même de la méthode.

« La diamino-méthyl-acridine est un colorant, dont les *taches* jaune foncé persistent tant sur la peau que sur le linge jusqu'à la disparition très lente par les savonnages répétés ou les nettoyages

multiples à l'alcool méthylique légèrement acidulé. Ces taches toujours indiscrètes peuvent être réduites par un opérateur soigneux. Il est difficile de les éviter complètement, le reflux, qui se produit par l'orifice de ponction si minime soit-il étant à peu près fatal. La *causticité* du jaune d'acridine répandu dans le tissu cellulaire représente son plus gros inconvénient. Toute fuite du liquide injecté hors de la veine déchirée ou insuffisamment pénétrée produit un empâtement sub-inflammatoire dont la résorption exige de dix à quinze jours.

Lorsque l'extra-veineuse a été trop importante, l'échantillon trop acide, ou le produit mordancé au tanin, il se produit une eschare toujours lente à guérir. Il demeure donc que la gonacrine maladroitement poussée dans les tissus y crée des nodules inflammatoires douloureux et que cet inconvénient démontre sa causticité sensiblement égale à celle du cyanure de mercure. Comme ce dernier produit la trypaflavine provoque parfois de l'endopériphlébite susceptible de résorption spontanée sans incidents. »

Nous avons dit quels phénomènes généraux immédiats accompagnent l'injection de 5 centimètres cubes de méthyl-acridine au 1/50. Il s'agit là d'un *choc négligeable* dans l'immense majorité des cas. Exceptionnellement un léger état syncopal a souligné chez des prédisposés l'émoi provoqué par la première injection. Poursuivi, le traitement a été parfaitement toléré chez tous les malades. La plupart des sujets de quinze à dix-huit secondes après le début de l'injection de 5 centimètres cubes au 1/50 éprouvent une sensation d'amertume et de brûlure, puis de constriction de la gorge, de congestion de la face, de chaleur périnéale. L'ensemble de ces réactions ne dure guère que cinq à dix secondes. Parfois, lorsque surtout la dose est plus forte (et nous avons impunément injecté 10 à 12 centimètres cubes de la solution au 1/50), le patient éprouve, vingt à vingi-cinq secondes après le début, des palpitations avec angoisse, parfois vertige, exceptionnellement nausée ; le pouls légèrement accéléré, atteint rarement 90 ou 100. En moins d'une minute tout rentre dans l'ordre. » En somme ce que nous nommons ici « choc » l'est bien du point de vue physiopathologique, mais ne saurait mériter ce nom en médecine quotidienne Plus de 10.000 injections n'ont entre les mains du Dr Jausion donné lieu à aucun incident sinon bénin. Chez un malade pusillanime et déprimé vers la trentième injection et peu de jours avant la guérison

il a observé aussitôt après l'injection des phénomènes *d'urticarisme local* affectant le bras injecté. Le membre engourdi s'est recouvert pendant quelques secondes de papules teintées de jaune. Une heure après il n'y paraissait plus. Et la guérison a pu être atteinte au prix de cette injection et sans nouvel appoint thérapeutique,

« Nous devons ajouter que si l'on veut hâter le traitement et répéter « quotidiennement les intra-veineuses, ce qui n'offre pas chez tous les « malades les avantages que l'on pourrait escompter, l'on se heurte vers « le quinzième jour chez quelques-uns à un état de *cumul toxique* avec « nausées légères, irritabilité cardiaque et faible teinture des tégu- « ments. Dans uncas, devenu guérison nous avons observé un subictère « indéniable chez un sujet coutumier du fait. La reprise des injections « trihebdomadaires fait cesser immédiatement ces accidents bénins et « sans lendemain c'est pourquoi nous estimons que les intra-veineuses « quotidiennes ne doivent pas être poursuivies plus longtemps qu'une « semaine et céder à ce moment au rythme que nous préconisons « normalement. Nous avons décrit dans notre première communication « et longuement étudié par la suite en un travail présenté avec Mar- « ceron à la Société française de dermatologie et de de syphiligra- « phie *le coup de lumière acridinique*. Aux rayons fortement acti- « niques du soleil de printemps nos malades fraîchement injectés de « ce corps fluorescent qu'est le chlorhydrate de diamino-méthyl- « acridine présentaient dans les quarante-huit heures consécutives un « érythème scolaire des parties découvertes, parfois même une petite « éruption papuleuse sous vestimentaire. Ces phénomènes de photo- « sensibilisation s'expliquent par la loi de Stockes et l'étude de Von « Tappeiner et Joldbauer en ont appliquée en 1907 aux dérivés de « l'acridine. Ce fait a depuis été observé par le Pr Rathery et longue- « ment étudié par Guillaume. Disons que ces coups de lumière « toujours très bénins, rarement et faiblement fébriles, sont efficace- « ment *prévenus dans tous leurs symptômes* par l'administration d'un « antiphotocatalyseur, en l'espèce *par l'absorption d'un cachet de « 0 gr. 25 de résorcine*. Ils ne surviennent d'ailleurs, nous avons pu « le constater depuis notre dernier travail, que durant le bimestre, « mai, juin, époque élective des accidents de photo-sensibilisation. « Il est intéressant de mentionner ici que *l'élimination urinaire* qui ne « provoque après analyses répétées, aucune pertubation du chimisme « rénal, s'effectue comme pour le bleu de méthylène, la phénolsul-

« fone-phtaléine et les autres substances colorantes. En général,
« l'élimination de 10 centigrammes de méthyl-acridine réclame un peu
« plus de quarante-huit heures pour être totale. Mais le cumul, qui
« pourrait résulter du chevauchement de la réinjection est pratique-
« ment négligeable, car les 6/10 de la dose trouvent issue dans le
« premier nycthémère et plus tôt même en majeure partie dans les
« deux premières heures. Ce constat sommaire explique d'une
« part l'inconvénient qui peut résulter d'injections quotidiennes
« trop longtemps renouvelées, d'autre part la photo-sensibilisation
« des quarante-huit premières heures.

« Nous venons de nous étendre avec de légitimes scrupules sur des
« inconvénients dont l'étude théorique dépasse en intérêt la portée
« pratique. Retenons-en que la causticité du produit fait obstacle à
« son injection maladroite et c'est là le seul point de nature à faire
« hésiter quiconque n'a pas des injections intraveineuses une pratique
« suffisamment habile. »

« Pour le reste nos explications se proposent de prévenir non le danger mais l'étonnement.

Les résultats et les avantages de l'acridinothérapie. — Les résultats se dégagent manifestement de la lecture de la courte série d'observations que nous avons pu produire. Nous ne nous sommes pas spécialement attachés dans ce travail à l'étude thérapeutique des épididymites et des arthrites gonococciques. Seules la blennorragie aiguë et l'urétro-prostatite chronique parfois compliquées de cystite ont retenu notre attention. Le médicament « mord » plus ou moins sur tel ou tel individu déterminé. Bien qu'il n'existe pas de règle fixe le Pr agrégé Jausion estime que la cure gonacrinique est fructueuse dans les quarante-huit premières heures de la blennorragie où elle se montre le plus fréquemment abortive. Elle est aisée encore dans les dix premiers jours de la maladie (période présérologique). Elle est parfois très malaisée du dixième au trentième jour lorsque, la période sérologique étant ouverte, la gonococcie pure domine la scène. Enfin la blennorrhée, l'uréthro-prostatite et la cystite sont par contre le champ de brillants succès thérapeutiques. Les filaments sont toutefois lents à disparaître. A nos pourcentages limités, nous opposerons les chiffres d'interprétation très large qu'a bien voulu nous communiquer le Dr Jausion. Sur 100 malades traités à son dispensaire militaire et

porteurs d'urétrites d'âge divers, il estime que 10 % environ guérissent miraculeusement dès les 4 ou 5 premières injections ; environ 60 % guérissent après avoir reçu de 15 à 25 injections. Environ 30 % peuvent être considérés comme des échecs de la méthode, qu'ils ne pourraient guérir (l'expérience a pu être faite sur des hospitalisés) qu'après 50 ou 60 injections, chiffre qu'il est pratiquement impossible d'atteindre du double point de vue de la longueur de la cure et de la cherté des soins.

Ainsi la gonacrine, qui dans le service du Val-de-Grâce *exclue tout traitement local*, peut, combinée ou non à la vaccinothérapie, au mordançage ou à d'autres médications générales, assurer la cure intégrale de la blennorragie. Sur les principes de son action nous ne saurions revenir. On les trouvera longuement exposés dans l'article de Jausion-Vaucel et E. Diot (*Presse médicale*, n° 51, 26 juin 1926). Pouvoir bactéricide, photodynamisme, propriétés analytiques se combinant fort heureusement pour aboutir aux avantages, dont nous reproduisons ici encore l'énoncé par les auteurs précités :

« *Une injection intra-veineuse* se substitue *trois fois par semaine aux lavages chaque jour répétés*. Cette pratique, quand elle est confiée au malade ne laisse pas de présenter de grands dangers. Ici, une injection « a tergo » pendant la miction, une antisepsie descendante, là un jet liquide à « contre-courant » avec tous les risques de propagation maladroite de la maladie. Qu'il s'agisse de surajouter aux procédés de traitement une méthode thérapeutique efficace, tels les massages prostatiques, et, si l'acridine intra-veineuse représente la médication de fond, cette brusque mobilisation de germes, par ailleurs nécessaire, cesse d'être une menace parce que opérée en milieu antiseptique. Sont-ce là des avantages hypothétiques ou réels. Il suffira pour toute réponse de dire que nous ne connaissons qu'un seul cas d'épididymite « parathérapeutique » survenu malgré le traitement. Mais ici le malade a commis une imprudence et fait renouveler en pleine phase négative une injection vaccinale forte, la troisième en huit jours. La réaction très hyperthermique a coïncidé avec la fièvre d'installation de l'épididymite blennorragique.

« Si à côté des cures brillantes, il en est de plus patientes, de plus laborieuses, nous pouvons affirmer qu'il ne s'y voit jamais de retour en arrière, ni de faux pas thérapeutiques. Exception faite pour l'iritis, la *méthyl-acridine ne laisse pas s'installer de complications*. Ce

traitement est en outre *ambulatoire*, peu astreignant puisqu'il ne ramène le malade au médecin que tous les deux jours. Il ne se soucie pas obligatoirement de préoccupations diététiques. Enfin, et c'est là un des points les plus intéressants, pour des raisons inconnues de nous, dont la plus apparente pourrait être la photo-sensibilisation que confère le produit, la méthyl-acridine a les *plus heureux effets sur la santé générale des malades.*

« Engraissement avec augmentation de poids pouvant aller jusqu'à 6 kilogs, aspect eutrophique qu'accentue encore la pigmentation (car même sans érythème solaire préalable, rapidement elle patine les visages), éclat du regard, tout contribue à rapprocher la cure de jaune d'acridine d'une médication analeptique, telles les préparations arsénicales. Nous n'avons pas souvent de *cures conjugales* à réaliser, mais le cas s'est pourtant présenté ; très favorablement la question a été résolue par les injections intra-veineuses de gonacrine, qui satisfont mieux que tout autre méthode aux vastes désinfections de l'appareil génito-urinaire féminin.

Dans l'un comme dans l'autre sexe, l'élimination prolongée du produit antiseptique réalise un optimum prophylactique, qu'exigerait la lutte antivénérienne rigoureuse, mais qu'il n'est pas de coutume de demander aux médications en cours. Il est probable que durant la phase aiguë de la maladie la présence constante d'un antiseptique, qui ne laisse pas de colorer un peu le sperme évite tout risque de contamination. Dès lors les rapports sexuels intempestifs ne resteraient plus un danger que pour le malade lui-même. Ces derniers arguments bien que très admissibles demeurent, il faut bien l'avouer, indémontrés. »

Après avoir donné cet aperçu, nous désirerions revenir sur *deux points particulièrement importants.*

1° L'absence de toute flore associée dans une blennorragie exclusivement traitée par la gonacrine ;

2° L'avenir prophylactique de l'acridinothérapie.

1° La cure gonacrinique ne laisse s'installer, sauf exceptions fort rares, aucune complication. Lorsqu'elle est faite dès le début de la maladie, le pus urétral, s'il ne devient pas rapidement stérile ne renferme que des gonocoques, si du moins aucun traitement local n'est concurremment entrepris sur 86 malades de Jansion, Vaucel et Diot, 28 blennorragiens primaires traités exclusivement par les injections

de méthyl-acridine présentaient encore après un mois de traitement une goutte discrète, on n'y relevait que des gonocoques plus ou moins rares.

En opposition, 54 chroniques arrivaient après le vingtième jour de la maladie soignés par des lavages antiseptiques. Le pus urétral de tous ces sujets montrait une flore associée, abondante. A cette règle les auteurs n'ont trouvé que quatre exceptions. Une statistique depuis, plus étendue leur fait concevoir le phénomène comme certain. « Tout blennorragien traité par les lavages urètro-vésicaux subit entre le vingttième et le trentième jour de son affection, l'invasion d'une flore associée, dont la présence apparaît pour le moins exceptionnelle chez les sujets soignés à l'acridine intra-veineuse. » Ce fait est à rapprocher de l'absence de complications chez les blennorragiens gonacrinés.

2° Le véritable intérêt de l'acridinothérapie est sans conteste sa portée prophylactique de par la stérilisation des réservoirs de virus Le gonococcisme latent de l'homme, l'infection féminine cliniquement si discrète, sont autant de sources intarissables de contagion. Les cures conjugales sont rarement pratiquées, et la vaste surface des organes génitaux de la femme est de désinfection bien difficile par le seul moyen des antiseptiques externes. Un traitement gonacrinique est par contre à la portée de tous. Au point de vue social, il est maniable dans tous les dispensaires.

« Il exige néanmoins un contrôle diagnostique et thérapeutique, qui « depuis peu nous fournit une réaction nouvelle. Spermoculture, exa- « men direct et ensemencement du muco-pus vaginal sont trop sou- « vent aléatoires. » Ils ne révèlent qu'irrégulièrement un gonocoque, duquel on ne peut dire s'il est encore pathogène. La réaction de fixation du complément en présence d'antigène gonococcique,et plus particulièrement l'excellente gono-réaction de Bezançon, Weill et Rubinstein nous paraît, dès maintenant, le meilleur critérium de l'infection. Elle est évidemment superflue, quand le gonocoque peut-être décelé dans le pus urétral. Positive dès la deuxième semaine, ou plutôt même, la séro-réaction tend progressivement vers la négative sous l'influence du traitement. Encore ne doit-il pas recourir aux vaccins spécifiques, dont la richesse antigénique déterminerait l'apparition temporaire d'anticorps dans le sérum du sujet traité. La cure sera poursuivie jusqu'à réaction complètement et plusieurs fois négative. L'acridinothérapie vise d'autant mieux ce but que, même prolongée,

elle admet un « traitement ambulatoire et peut astreignant. Le dis-
« pensaire gonoprophylactique naîtra d'une chimiothérapie contrôlée
« par la gono-réaction. Il prêchera les cures d'entretien, le traitement
« prématrimonial et donnera l'autorisation de mariage. Il assurera
« enfin les cures conjugales. En un mot, il assumera pour la chaude-
« pisse, la tâche des centres antisyphylitiques pour la vérole. Un
« même local pourra d'ailleurs, abriter les deux prophylaxies. »

CONCLUSIONS

Les références autres que celles des auteurs que nous venons de citer sont encore très peu nombreuses.

Duhot, puis Skutesky ont essayé avec le plus grand succès à l'étranger la méthode de Jausion et de ses collaborateurs. Ferron et Cosnier en France concluent eux-aussi très favorablement.

Tissot très affirmatif en ce qui concerne l'acridinothérapie des cystites émet de nombreuses critiques sur le traitement intra-veineux des urétrites. La presse est donc encore limitée et parfois même controversée concernant cette méthode, qui même si le médicament en cause était discuté ne peut être qu'une méthode d'avenir. Nos conclusions personnelles seront très nettes.

1° La gonococcie est une affection générale.

2° Le traitement à lui opposer doit donc être aussi général.

3° Dans l'état actuel de nos connaissances : vaccinothérapie et protéinothérapie ne remplissent, bien que susceptibles d'espoirs, que très imparfaitement ces conditions.

4° La chimiothérapie nous paraît une méthode de choix.

5° Le chlorométhylate de diamino-acridine (gonacrine) est un antiseptique énergique, qui, à des propriétés bactéricides, unit un pouvoir photodynamique et analeptique des plus nets.

6° Les injections intra-veineuses de gonacrine ont pu guérir entre nos mains des blennorragiens de toutes dates.

7° Les inconvénients de la méthode se résument pratiquement en la production maladroite par extra-veineuse d'eschares gonacriniques, qui sont évitables.

8° Les avantages du procédé sont considérables. Le traitement est

peu astreignant, favorable pour l'état général. Il ne laisse pas s'installer de flore asssociée et évite les complications.

9° Il est susceptible, sous le contrôle de la gono-réaction, d'assurer une bonne chimioprophylaxie de la blennorragie.

Vu : *Le Doyen,*
ROGER.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
JEANSELME.

Vu et permis d'imprimer.
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

Ahlswede (*Ed.*) (Hamburg Germany). — Intravenous treatment of gonorrhoca. The urologic und cutaneous Review, juin 1921, p. 340.

Bezançon (*F.*), *Weill* (*M.-P.*) *et Rubinstein.* — Soc. de Biologie, 1925, t. XCIII, n° 23, p. 235.

Cattier. — La Blennorragie. Paris, Maloine, 1925.

Davis et Harrel. — L'acriflavine dans le traitement de la blennorragie (The Journ. of Urol., t. II, n° 4, août 1918).

Duhot (*R.*). — Essai de chimiothérapie intra-veineuse de la blennorragie par le néo-salvarsan (Revue belge d'Urol. et de Dermat., n° 3, novembre 1912).

— La chimiothérapie intra-veineuse de la blennorragie (Le scalpel, n° 12, 20 mars 1926, p. 253).

Ferron et Cosnier. — L'emploi de la gonacrine dans le traitement de la blennorragie (Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux, n° 17, 25 avril 1926, p. 260).

Fournier (*L.*) *et Mollaret.* — Nouvelle note sur l'hyposulfite double d'or et de sodium dans le traitement de la syphilis (Soc. de Biologie, 6 mars 1926, p. 576).

Guillaume (*A.-C.*). — Sensibilité et sensibilisation des téguments à diverses radiations lumineuses (Soc. méd. des hôpitaux, 7 mai 1926, p. 730. Bull. méd., 1926, n° 20, p. 559. Bull. méd., 1926, n° 21, p. 589).

— Le mécanisme du coup de soleil acridinique (Société médicale des hôpitaux, 30 juillet 1926, p. 1429).

Janet et Lévy-Bing. — Traitement de la blennorrragie et de ses complications par le néo-salvarsan (Gaz. des Hôpitaux, 20 février 1913).

Jausion (*H.*) *Diot et Vourexakis.*— Essai de chimiothérapie intra-veineuse de la blennorragie (Bull. de l'Acad. de Méd., t. XCIII, n° 22, 2 juin 1925).

Jausion (*H.*) *et Marceron.* — Le coup de soleil acridinique, son traitement préventif par la résorcine (Bull. Soc. franç. Derm. et Syph., n° 7, juillet 1925).

Jausion et Esquier. — La spécificité vaccinale dans la gonococcie à la lumière de quelques nouveaux essais (Soc. française d'Urologie, 18 janvier 1926).

Jausion (H.) et Vaucel. — Nouvelles recherches sur la chimiothérapie intra-veineuse de la gonococcie. Les procédés de mordançage en thérapeutique (La Presse médicale, n° 13, 13 février 1926, p. 193).

Jausion (H.), Vaucel (M.) et Diot (Ed.). — L'acridinothérapie des affections gonococciques. Son intérêt. Son avenir (Presse médicale, n° 51, 26 juin 1926).

Jausion et Diot. — La gonoréaction de Rubinstein et Gauran. Contrôle de la thérapeutique antigonococcique et de la guérison des blennorragiens (Soc. franç. de Dermatologie et de Syphiligraphie, 7 juillet 1926).

— Gonolyso-vaccin et gonotoxine dans la cure de l'urétrite aiguë (Soc. de Biologie, 17 juillet 1926, p. 538).

Jeanselme et Sézary. — Précis de syphiligraphie et des maladies vénériennes.

Marceron (L.). — Contribution à l'étude de la photosensibilisation par les solutions fluorescentes. Thèse, Paris. Jouve et Cie, 1925.

Marxek (A.). — Précis de Chimiothérapie des maladies infectieuses. Strasbourg, 1926.

Rathery (F.) et Marie (J.). — Coup de soleil acridinique (Société médicale des Hôpitaux, 9 juillet 1926, p. 1258).

Skutesky. — Ein neuea Weg der gonorrhœbehandlung (Wien. Klin Wochensch., 1925, n° 33).

Tissot (J.). — Traitement de la cystite blennorragique par injections intraveineuses de trypaflavine (Journ. de Méd. de Paris, n° 15, 12 avril 1926, p. 316).

7395 — Imp. de la Faculté de Médecine, Jouve & Cie, 15, rue Racine Paris — 12-1926